

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**Evaluación del Cambio de Tecnología y Mejora del  
Procedimiento de Fabricación de Tabletas Recubiertas de  
Paracetamol 500 mg + Diclofenaco Sódico 50 mg**

**TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico**

**AUTOR**

**Christian Joel Charri Prudencio**

**ASESOR**

**Norma Julia Ramos Cevallos**

**LIMA – PERÚ**

**2014**

A mis padres quienes me dieron vida, educación, apoyo y consejos. A mis hermanos, a mis maestros y amigos, quienes sin su ayuda nunca hubiera podido hacer esta tesis. A todos ellos se los agradezco desde el fondo de mi alma. Para todos ellos hago esta dedicatoria.

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por hacer de mí un excelente profesional y prepararme para los retos de la vida.

A mis padres que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba.

A Mis hermanos por ser un ejemplo y por su apoyo incondicional en cada momento de mi vida.

A la Dra. Norma Ramos por ser el soporte y aliento para no desanimar y conseguir mis metas, quién influyó con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona de bien y preparada para los retos que pone la vida.

Un agradecimiento especial a los Doctores: Juan Ponce, Jáuregui Maldonado, Julio Díaz y Paul Gutiérrez, por sus sabios consejos, sus palabras de aliento y su gran apoyo para el desarrollo del presente trabajo

A mi gran amigo y compañero de trabajo Frank Pérez por brindarme su apoyo en el desarrollo de esta tesis y por sus grandes consejos.

## ÍNDICE

### RESUMEN

### SUMMARY

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
a.	Objetivos	
1.1.	Objetivo general	2
1.2.	Objetivos específicos	2
<b>II.</b>	<b>GENERALIDADES</b>	<b>3</b>
a.	Conceptos generales	3
b.	Método de fabricación de tabletas	5
c.	Pruebas de caracterización sobre la mezcla pulverulenta	7
d.	Pruebas de caracterización farmacocinética de tabletas	9
e.	Características fisicoquímicas de los comprimidos	11
f.	Características microbiológicas	12
g.	Estabilidad	12
h.	Tipos de estudio de estabilidad	13
<b>III.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>14</b>
a.	Equipos, materiales y reactivos	14
b.	Metodología	15
i.	Etapas preliminar	15
ii.	Descripción del proceso de manufactura	20
c.	Especificaciones de las tabletas recubiertas	31
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>34</b>
a.	Resultados de caracterización de mezcla pulverulenta	34
i.	Aspecto	34
ii.	Humedad	34
iii.	Densidad aparente	35

iv.	Densidad aparente de asentamiento	36
v.	Índice de Hausner	37
vi.	Índice de carr (índice de compresibilidad)	38
vii.	Distribución Granulométrica	39
b.	Dosaje de Principios activos (mezcla sin lubricante)	40
c.	Mezcla con lubricantes (mezcla con lubricantes)	45
d.	Estudio de caracterización de comprimidos (núcleos)	47
	4.4.1 Aspecto	47
	4.4.2 Dimensiones	47
	4.4.3 Humedad	46
	4.4.4 Peso promedio	49
	4.4.5 Dureza	51
	4.4.6 Friabilidad	52
	4.4.7 Desintegración	53
	4.4.8 Uniformidad de contenido	54
e.	Estudio de caracterización de tabletas recubiertas	57
f.	Estudio de pruebas microbiológicas	74
g.	Resultados de estabilidad tabletas recubiertas	76
h.	Impacto económico y ahorro de tiempo	77
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>79</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>85</b>
<b>VII.</b>	<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS</b>	<b>86</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>88</b>
<b>IX.</b>	<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el impacto del uso de tecnología automatizada sobre la productividad y mejora del proceso de manufactura, en operaciones unitarias de fabricación de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg tabletas recubiertas, mediante la transferencia tecnológica en las etapas de granulación, compresión y recubierta de las tabletas. La metodología consistió en desarrollar las etapas del proceso para la obtención de tabletas recubiertas, se utilizó el granulador de lecho fluido, amasador de alta velocidad, tableteadora rotativa y recubridora de bombo cerrado, en reemplazo de equipos de tecnología convencional. En el diseño del proceso para el cambio a esta nueva tecnología se tomó en cuenta las características de los productos, tamaño de diseño, características de los equipos y los controles a realizar durante el proceso. Los resultados físicos, fisicoquímicos y microbiológicos obtenidos del producto bajo el nuevo diseño de proceso en los nuevos equipos, fueron conformes a las especificaciones de calidad establecidas para las tabletas recubiertas de Paracetamol 500mg + Diclofenaco sódico 50 mg. La investigación se realizó en dos lotes industriales, un lote ingresó a estudio de estabilidad mostrando resultados conformes. Del trabajo se concluye que el empleo de tecnología automatizada y el incremento de tamaño de lote, bajo el diseño propuesto, fue satisfactorio, asimismo se identificaron los parámetros críticos de proceso en estas etapas y los atributos de calidad de estos productos fueron conformes, se reporta un ahorro significativo de 40% por lote y un ahorro anual de 400% aproximadamente (Horas-Hombre y Horas-Maquina) en tiempos, lo que permite incrementar la operatividad para la planta farmacéutica.

**Palabras clave:** Tecnología automatizada, productividad, optimización, Paracetamol, diclofenaco sódico.

## SUMMARY

This work had as a main objective to assess the impact of using automated technology on the process improvement and productivity, during the manufacturing, specifically on the units operations of Paracetamol 500 mg + sodium diclofenaco 50 mg coating tablets, through technological transfer during granulation, compressing and coating phases. The methodology of working was based on develop the phases of the process to obtain coating tablets. There were used a fluid bed granulator, a high shear kneader, a rotative tablet press, and a coater closed hype, instead of using conventional technology. In the design's process were technology was changed for this new machinery, I took into account the following considerations: product characteristics, batch size, characteristics of the machinery and controls during process. The obtained results (physical, physicochemical and microbiological) applying this new process which performs new technology, complain according to the quality specifications for coating tablets of Paracetamol 500mg + sodium diclofenac 50 mg. This work was perform in two industrial batch, both of them were included for stability study, this one showed results conforms. In conclusions, the employment of automated technology and the increasing of batch size according to the proposed design was satisfactory, there were identified critical parameters of the process in this phases, quality attributes of this products were agree with the specifications. It is shown an important saving of 40% by lot and an annual saving of 400% approximately (Hours-men y hours-Machine), which allows to increase the operability of a pharmaceutical industry.

**Key words:** automated technology, productivity, optimization, Paracetamol, diclofenac.

## **I. INTRODUCCIÓN**

Los comprimidos son una de las formas farmacéuticas de administración oral más empleados; por ello, el desarrollo y generalización de los mismos ha crecido y se ha multiplicado debido a su diseño, carácter compacto y tamaño reducido, convirtiéndola en una de las formas farmacéuticas de más fácil administración y transporte, sumado a la facilidad de su fabricación a gran escala.

Sin embargo, cabe señalar que los comprimidos requieren de una fabricación compleja debido a las diferentes operaciones unitarias que se necesitan para tener el producto final. Entre las mismas tenemos que el granulado debe tener buenas propiedades de flujo, compactación y uniformidad de mezcla para poder comprimir; asimismo, los comprimidos deben poseer una dureza, friabilidad, peso, entre otros atributos de calidad que permitan asegurar que el producto es capaz de resistir las manipulaciones y transportes posteriores sin alterar la liberación rápida de las sustancias y cumpliendo eficazmente su acción.

Es cada vez más frecuente recurrir a la utilización de tecnologías con diseños automatizados, con la finalidad de optimizar las características del producto y el proceso de manufactura. El objetivo final de todo proceso productivo es el producto, resultado de las actividades preliminares que se emplearon para su obtención, y los indicadores de optimización y productividad representan el manejo adecuado de la tecnología dentro de la organización; en este sentido, la transferencia tecnológica de una empresa productora puede ser evaluado en función de diferentes capacidades: mejora de procesos, capacidades de producción, conocimiento de los equipos que participan en el proceso y vinculación necesaria para recibir y transmitir información tecnológica de agentes externos, como proveedores. Toda organización debería estar en condiciones de desarrollar sus propias capacidades tecnológicas, resultado de un proceso de evolución.

En la actualidad, la tecnología farmacéutica viene desarrollándose constantemente con el fin de optimizar los procesos de manufactura. Dentro de este contexto, la evaluación y mejora de los procedimientos de fabricación aplicando nuevas tecnologías es de suma importancia. En el presente estudio se desarrolló el proceso de manufactura



aplicando una nueva tecnología para la obtención de tabletas recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg, cumpliendo con las especificaciones técnicas de calidad previamente establecidas. Asimismo, logramos una reducción significativa en tiempos y costos de producción de las tabletas recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg. Por lo tanto con el presente estudio consideramos contribuir a la industria farmacéutica nacional en la búsqueda de la automatización de sus procesos productivos; los cuales traen un impacto positivo en las operaciones que desarrollan como laboratorios manufactureros.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Desarrollar el proceso de manufactura aplicando una nueva tecnología de fabricación para la obtención de tabletas recubiertas de Paracetamol 500mg + Diclofenaco sódico 50 mg.

### **1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Mejorar las etapas de fabricación: granulación, compresión y recubrimiento para la obtención de las tabletas recubiertas, aplicando nueva tecnología.
- Demostrar por medio de los estudios de estabilidad, que las tabletas recubiertas obtenidas por cambio de tecnología, se mantienen estables durante el tiempo.
- Reducir tiempo y costo en el proceso de fabricación del producto por el cambio de tecnología.

## **II. GENERALIDADES**

### **2.1 Conceptos generales**

#### **a) Formas farmacéuticas sólidas**

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas, cada una de las cuales contiene una unidad de dosificación de uno o más principios activos. Se obtiene por compresión de un volumen uniforme de partículas a partir de polvos, cristales o granulados y con adición de diversos excipientes. Las tabletas pueden ser producidas en una amplia variedad de tamaños, formas, dependiendo del diseño de los punzones. <sup>(1-3)</sup>

#### **b) Composición de las tabletas**

Los comprimidos están constituidos por uno o más principios activos y por excipientes que conjuntamente con la tecnología aplicada garantizan el cumplimiento del objetivo terapéutico. Los excipientes, que son sustancias adyuvantes, materiales farmacológicamente inertes, que se asocian al principio activo y que nos permiten obtener una forma farmacéutica; para esto deben poseer ciertas características físicas y mecánicas como fluidez adecuada, cohesividad y lubricación. No tan solo tienen la finalidad de vehiculizar el principio activo contribuyendo a la obtención de la forma de dosificación que responda a las especificaciones previamente establecidas, sino que el mismo le compete el permitir la disgregación o disolución o la liberación secuencial del principio activo en la cavidad bucal o en el tracto gastrointestinal. A continuación se revisan brevemente los distintos tipos de excipientes empleados en la elaboración de comprimidos. <sup>(2-5)</sup>

#### **c) Diluyentes**

Un gran número de fármacos se utilizan a dosis relativamente bajas, en estos casos, para producir comprimidos de un tamaño razonable, se precisa la adición de agentes diluyentes, por ello la sustancia inerte (diluyente) se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño

adecuado para la compresión. Es fundamental que el diluyente presente adecuadas características de compresión. <sup>(2-5)</sup>

#### **d) Desintegrantes**

Son sustancias o mezclas de estas, que promueven y aceleran la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medio de naturaleza acuosa o jugos gástricos, su objetivo principal es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo, con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo. Las sustancias activas deben liberarse de la matriz del comprimido tan efectivamente como sea posible, rompiéndose las uniones formadas durante la compresión como: la fuerza de Van Der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno y uniones de fusión o disolución parcial. <sup>(2-5)</sup>

#### **e) Deslizantes**

Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales, con el objetivo de maximizar su efecto. Los deslizantes pueden actuar por interposición entre partículas del granulado y formar una capa protectora que reduce de este modo la fricción interparticular y la tendencia a su adhesión; además, al introducirse en las rugosidades de los gránulos, hacen su forma más regular y facilitan el llenado homogéneo de la matriz. <sup>(2-5)</sup>

#### **f) Lubricantes**

Los lubricantes actúan en la interface gránulo – metal, por lo que facilitan el deslizamiento del granulo, la carga de la matriz y evitan adherencias de los comprimidos a punzones y matrices, deben incorporarse al final de la etapa de mezclado, evitando un mezclado excesivo para que la máxima cantidad posible de lubricante quede retenida en la superficie de las partículas. <sup>(2-5)</sup>

### **g) Aglutinantes**

Los agentes cohesivos o aglutinantes imparten a la formulación de la tableta cohesividad que asegura que la formulación se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos, del tamaño y la dureza que deseen. <sup>(2-5)</sup>

## **2.2 Método de fabricación de tabletas <sup>(2,3,10,11)</sup>**

La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de comprimidos, hace que estos puedan clasificarse según el método de obtención: en comprimidos obtenidos por compresión directa y comprimidos obtenidos por compresión de un granulado.

### **a) Comprimidos obtenidos por compresión directa:**

Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el apretamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca. Para lograr la compresión directa se debe cumplir perfectamente estas dos premisas:

- Propiedades de flujo y deslizamiento
- Compactibilidad

### **b) Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado**

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerza de Van Der Waals, enlaces por puente de hidrógeno, etc. Las principales razones por la que se recurre a la granulación son:

- Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos.

- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla
- Aumentar las características de compresión de la mezcla
- Favorecer la expulsión de aire interpuesto
- Reducir la cantidad de polvo generado en el proceso
- Mejorar la velocidad de disolución
- Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir

### **c) Granulación húmeda**

Es el método más clásico de elaboración de comprimidos y está basado en promover la unión entre partículas mediante una sustancia aglutinante, con el objetivo de incrementar el tamaño de la partícula y mejorar las propiedades de flujo. Todo ello se consigue gracias a la granulación, operación que permite obtener un granulado, a partir de una mezcla homogénea de partículas. La granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado, a veces pequeño y de composición heterogénea, en partículas de tamaño más grande y bastante parecido, esféricas y de igual composición. Esta transformación permite de una parte mejorar el deslizamiento y de otra, limitar las consecuencias del fenómeno de separación. Los pasos principales de la granulación húmeda son: Mezclado - Amasado - Tamizado – Secado - Tamizado y Lubricación.

### **d) Granulación seca**

Este método es una alternativa de la granulación húmeda y se emplea para principios activos que son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas. Consiste en crear aglomerados a través de una pre-compresión, que son posteriormente desmoronados con objeto de obtener una forma granular que fluye mucho más uniformemente que la mezcla pulverulenta inicial, los pasos principales para la granulación seca son: Mezclado - Pre-compresión – Molienda – Tamizado – Lubricación.

#### **e) Compresión**

La técnica de la compresión se realiza mediante dos punzones, uno superior y otro inferior, y una matriz. Los punzones ejercen una fuerza axial sobre el granulado o el polvo. Se trata de piezas metálicas, casi siempre cilíndricas. La matriz es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo. La operación se basa en la compresión axial del granulado o del polvo dentro de la cavidad (cámara de compresión) de la matriz. La forma de esta cavidad y la de las superficies de contacto de los punzones determinan el aspecto del comprimido: de bordes cóncavos, convexos, lisos, con bisel, con forma oblonga, etc. Con esta operación se busca una forma farmacéutica (comprimidos) cuya dosificación resulte precisa, tenga una estabilidad máxima y cuya biodisponibilidad propicie el mayor efecto terapéutico posible.

#### **f) Recubrimiento Pelicular**

El recubrimiento pelicular consiste en la deposición, habitualmente por atomización, de una fina película de polímero que rodea al núcleo del comprimido. El polímero puede ir disuelto en solvente orgánico o bien dispersado en agua y adicionado en otros componentes. En este método, la formulación del líquido de recubrimiento incluye agente filmógeno, solventes, plastificantes y colorantes. El agente filmógeno de naturaleza polimérica constituyen el componente esencial del recubrimiento. Se aplican disueltos o dispersos en gran variedad de solventes, incluida el agua, y tiene la ventaja de formar películas finas, lisas y mecánicamente resistentes.

### **2.3 Pruebas de caracterización sobre la mezcla pulverulenta<sup>(3,4,6,7)</sup>**

Las pruebas de caracterización se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto, al inicio y durante el proceso de fabricación, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas. Dentro de esto tenemos:

**a) Aspecto:**

El aspecto general del granulado, su identificación visual es esencial para el cumplimiento de las especificaciones. El control de la apariencia implica el estudio de varios parámetros tales como: color, textura, tamaño, etc.

**b) Humedad**

El contenido de humedad de una mezcla pulverulenta influye sobre sus propiedades reológicas, así como sobre la estabilidad de sus componentes. Además juega un papel importante en la compresión ya que puede alterar la fluidez del producto, obteniéndose comprimidos de elevada friabilidad.

**c) Granulometría**

La granulometría es un parámetro de gran repercusión en las propiedades reológicas de la mezcla pulverulenta y en las características finales de los comprimidos, ya que una granulometría poco adecuada puede provocar la aparición de fenómenos de desmezclado, con la consiguiente alteración de la dosificación de los comprimidos y de algunas de sus propiedades.

**d) Densidad**

Es un parámetro tecnológico con una gran repercusión sobre sus propiedades reológicas. Podemos distinguir los siguientes:

- Densidad aparente ( $d_{ap}$ )
- Densidad aparente de asentamiento ( $d_{as}$ )
- Índice de Carr o compresibilidad (%C)

Determina la capacidad de un polvo de formar una masa compacta al estar sometido a una presión.

Se calcula a partir de la siguiente expresión:

$$C(\%) = \frac{d_{as} - d_{ap}}{d_{as}} \times 100$$

#### e) Índice de Hausner (I.H.)

Este parámetro relaciona ambas densidades según la razón siguiente:

$$I. H. = \frac{d_{as}}{d_{ap}}$$

La escala de fluidez está dada en la siguiente tabla:

Tabla 1: Escala de fluidez de granulados <sup>(15, 16)</sup>

Índice de compresibilidad (%)	Característica de flujo	Índice de Hausner
$\leq 10$	Excelente	1,00 – 1,11
11 – 15	Bueno	1,12 – 1,18
16 – 20	Adecuado	1,19 – 1,25
21 – 25	Aceptable	1,26 – 1,34
26 – 31	Pobre	1,35 – 1,45
32 – 37	Muy pobre	1,46 – 1,59
>38	Muy, muy pobre	>1,60

## 2.4 Pruebas de caracterización farmacocinética de tabletas <sup>(3,4,6,7)</sup>

Las pruebas de caracterización se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto, al inicio y durante el proceso de compresión, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas. Dentro de esto tenemos:

#### a) Aspecto y dimensiones

En la apariencia general de un comprimido, su identificación visual con predominio de un aspecto elegante, es esencial en cuanto a la aceptación por parte del paciente, y como consecuencia de ello, de las propiedades biofarmacéuticas que se deba tener. El control de la apariencia externa de un comprimido implica el estudio de varios parámetros tales como: forma, color,



tamaño, textura superficial, brillo, existencia o no de fenómenos como agrietado, etc.

#### **b) Dureza**

Este ensayo engloba junto con los de resistencia de abrasión o friabilidad, y resistencia a la deformación local o dureza dentro del apartado referente a las propiedades mecánicas de los comprimidos. El ensayo podemos definirlo como la fuerza mínima que es necesaria ejercer sobre el eje mayor del comprimido para fracturarlo, en un aparato denominado durómetro.

#### **c) Friabilidad**

Expresa la resistencia que opone la superficie de los comprimidos sin cubierta a la pérdida de masa por erosión; se lleva a cabo con aparatos que reciben el nombre de friabilizador, que se encuentra descrito en la USP. Los límites aceptados de friabilidad en comprimidos varían según autores entre 0,5 y el 1% según las distintas farmacopeas.

#### **d) Desintegración**

La desintegración es la fase previa a la liberación del principio activo. Es la rotura del comprimido en pequeñas partículas semejantes a la mezcla previa a la compresión. Los mecanismos que se han descrito para la disgregación de un comprimido son: Hinchamiento, desarrollo de una red capilar, energía liberada por hidratación y separación- disociación.

#### **e) Uniformidad de peso**

El cumplimiento del peso del comprimido entre límites establecidos es un requisito de interés terapéutico puesto que la actividad del mismo radica en la dosis del principio activo administrado, que a su vez depende del peso del comprimido.

#### **f) Velocidad de disolución**

La disponibilidad del principio activo es comprimidos depende, además del tiempo de disgregación, de la velocidad de disolución del mismo. Este parámetro está ligado a la eficacia terapéutica y tiene interés particularmente en comprimidos de disponibilidad rápida y en los de liberación modificada. El análisis se lleva a cabo en un equipo de paleta y un equipo de cestillo en los que a intervalos de tiempo prefijado se retiran volumen del medio de disolución y de acuerdo con el método analítico propuesto permiten conocer las cantidades de principio activo en función del tiempo.

### **2.5 Características fisicoquímicas de los comprimidos<sup>(3,4,6,7)</sup>**

#### **a) Dosaje**

El contenido del principio activo supone implícitamente la actividad terapéutica. El cumplimiento de esta especificación y de la posible presencia o no de sustancias relacionadas está estrechamente ligado a la seguridad del medicamento. La aplicación de la técnica analítica prescrita en la monografía del producto de una farmacopea o bien mediante una técnica convenientemente validada por el propio laboratorio, permite evaluar la riqueza que se adecuará a sus límites prefijados.

#### **b) Uniformidad de contenido (L1)**

La homogeneidad inicial de la mezcla a comprimir no presupone que se mantenga a lo largo del proceso de compresión. El método se basa en determinar los contenidos individuales del principio activo de 10 comprimidos escogidos al azar y confirmar si los mismos están dentro de los límites establecidos con respecto al dosaje media de la muestra. Se cumple con los requisitos de uniformidad de dosificación si el valor de aceptación de las 10 primeras unidades de dosificación es menor o igual a L1 (uniformidad de contenido). Si el valor de aceptación es mayor que L1, se analizan las siguientes 20 unidades y se calcula el valor de aceptación. Se cumple con los requisitos si

el valor de aceptación final de las 30 unidades de dosificación es menor o igual a L1.

## **2.6 Características microbiológicas**

Deben tomarse medidas adecuadas que garanticen la calidad microbiana durante la fabricación de las preparaciones farmacéuticas.

## **2.7 Estabilidad<sup>(7,9, 14,15)</sup>**

Es la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas, dentro de los límites especificados, a lo largo de su tiempo de conservación. Depende, por una parte de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz ambiental; así como los factores relacionados con el producto, por ejemplo: las propiedades químicas y físicas de las sustancias activas y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase.

### **Objetivos a cumplir**

- Determinar causas de alteración
- Identificar productos de degradación
- Detectar incompatibilidades
- Determinar período de validez

Para los fines de las pruebas de estabilidad en todo el mundo se distinguen cuatro zonas climáticas (tabla 1):

- Zona I: Templada
- Zona II: Subtropical
- Zona III: Cálida/seca
- Zona IV: Cálida/húmeda

Condiciones climáticas medias de las cuatro zonas a nivel mundial.

**Tabla 2: Condiciones climáticas de estabilidad <sup>(8)</sup>**

ZONA	Temperatura media cinética (C°)	Procedimiento anual de la humedad relativa (%)
Zona I	21	45
Zona II	25	60
Zona III	30	35
Zona IV A	30	65
Zona IV B	30	75

Siendo para el Perú, la zona IV A como condición climática, de acuerdo a la última directiva técnica de estabilidad de medicamentos N° 031 MINSA/DIGEMID-V01 (25 de noviembre del 2009).

## **2.8 Tipos de estudio de estabilidad <sup>(7,9, 14,15)</sup>**

### **a) Estudio de estabilidad en tiempo real y a largo plazo**

Experimentos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento, durante y más allá del tiempo de conservación, y el período de almacenamiento previstos. Las condiciones experimentales de almacenamiento serían tan parecidas a las condiciones reales de almacenamiento previstas en el sistema de distribución como sea factible. Los estudios de tiempo real tendrán que continuar hasta el final del tiempo de conservación.

### **b) Estudios de estabilidad acelerada**

Estudios ideados para aumentar la tasa de degradación química y de alteración física de un medicamento sometiéndolo a condiciones de almacenamiento excesivas como parte del programa estructurado de pruebas de estabilidad.

### **III. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **3.1 Equipos, materiales y reactivos**

##### **3.1.1 Equipos de fabricación**

- Granulador de lecho fluido modelo FL-120 A
- Mezclador granulador de alta velocidad modelo HLSC 200
- Molino granulador tornado
- Tableteadora rotativa modelo ZP – 1100
- Recubridora de tabletas modelo BG – 150 E
- Mezclado en “V” marca Zuma (capacidad de 60 kg)
- Mezclador en “V” marca PK (capacidad de 180 kg)
- Mezclador Octogonal (capacidad de 500 kg)

##### **3.1.2 Equipos de análisis**

- Balanza analítica
- Balanza de Humedad Mettler Toledo
- Cromatografía líquida de alta performance (HPLC)
- Desintegrador
- Durómetro
- Friabilizador
- Disolutor

##### **3.1.3 Materiales de fabricación**

- Tamices
- Recipientes de acero inoxidable
- Agitador neumático
- Agitador manual de acero inoxidable

##### **3.1.4 Materiales de análisis**

- Tamices
- Agitador de tamices

### 3.1.5 Reactivos de análisis

- Agua destilada
- Metanol HPLC
- Hidróxido de sodio
- Fosfato monobásico de potasio
- Hidróxido de potasio
- Sodio fosfato monobásico monohidratado

### 3.1.6 Estándar de análisis

- Diclofenaco sódico
- Paracetamol

## 3.2 Metodología

### 3.2.1. Etapa preliminar: Evaluación de la tecnología a utilizarse

Se evaluó las características y parámetros a controlar en los equipos en las diferentes etapas del proceso de manufactura de las Tabletas Recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg y se comparó frente a los equipos convencionales.

#### 3.2.1.1 Granulador Lecho Fluido

**Tabla 3. Características del Granulador lecho fluido**

Característica	Especificación
Modelo	FL 120 A
Volumen del recipiente	420 L
Diámetro de recipiente	1 200 mm
Capacidad máxima	120 kg
Presión de Ingreso de aire	950 mm/H <sub>2</sub> O altura min
Temperatura	Ajustable
Filtro del sistema de ingreso de aire	Pre filtro y filtro HEPA de 99,9 %

### 3.2.1.2 Mezclador Granulador de alta velocidad

**Tabla 4. Características del granulador de alta velocidad**

<b>Característica</b>	<b>Especificación</b>
Modelo	Amasador HLSC 200
Dimensiones	2115 x 1650 x 2350 mm
Volumen de cámara	270 L
Volumen de trabajo	50 – 180 L
Velocidad de agitación de paleta	6 – 230rpm <sup>a</sup>
Velocidad de cuchillas	300 – 3 000 rpm <sup>a</sup>
Capacidad máxima	100 kg

- rpm: revoluciones por minuto

### 3.2.1.3 Tableteadora rotativa

**Tabla 5. Características de la tableteadora rotativa**

<b>Característica</b>	<b>Especificación</b>
Modelo	ZP 1 100
Punzones	24
Tolva de alimentación (posición) <sup>a</sup>	3 -4
Marcación de dureza <sup>a</sup>	6 - 7
Marcación de llenado de matriz <sup>a</sup>	10 - 11
Marcación de precompresión <sup>a</sup>	5 - 6
Límite de presión superior	270 – 280 N <sup>b</sup>
Límite de presión inferior	30 – 40 N <sup>b</sup>
Velocidad del motor principal	30 – 36 rpm <sup>c</sup>

a) No aparecen unidades en el equipo, son marcaciones de posición.

b) N: Newton

c) rpm: revoluciones por minuto

### 3.2.1.4 Recubridora de tabletas

**Tabla 6. Características de la recubridora de tabletas**

Característica	Especificación
Modelo	BG 150 E
Capacidad máxima	150 kg
Velocidad del bombo	0 – 20 rpm <sup>a</sup>
Diámetro del bombo	1 200 mm
Volumen máximo de salida de aire	4,200 m <sup>3</sup> /h
Rango de temperatura de calor de aire	< 80 °C
Fuerza del motor principal	2.2kw

- rpm: revoluciones por minuto

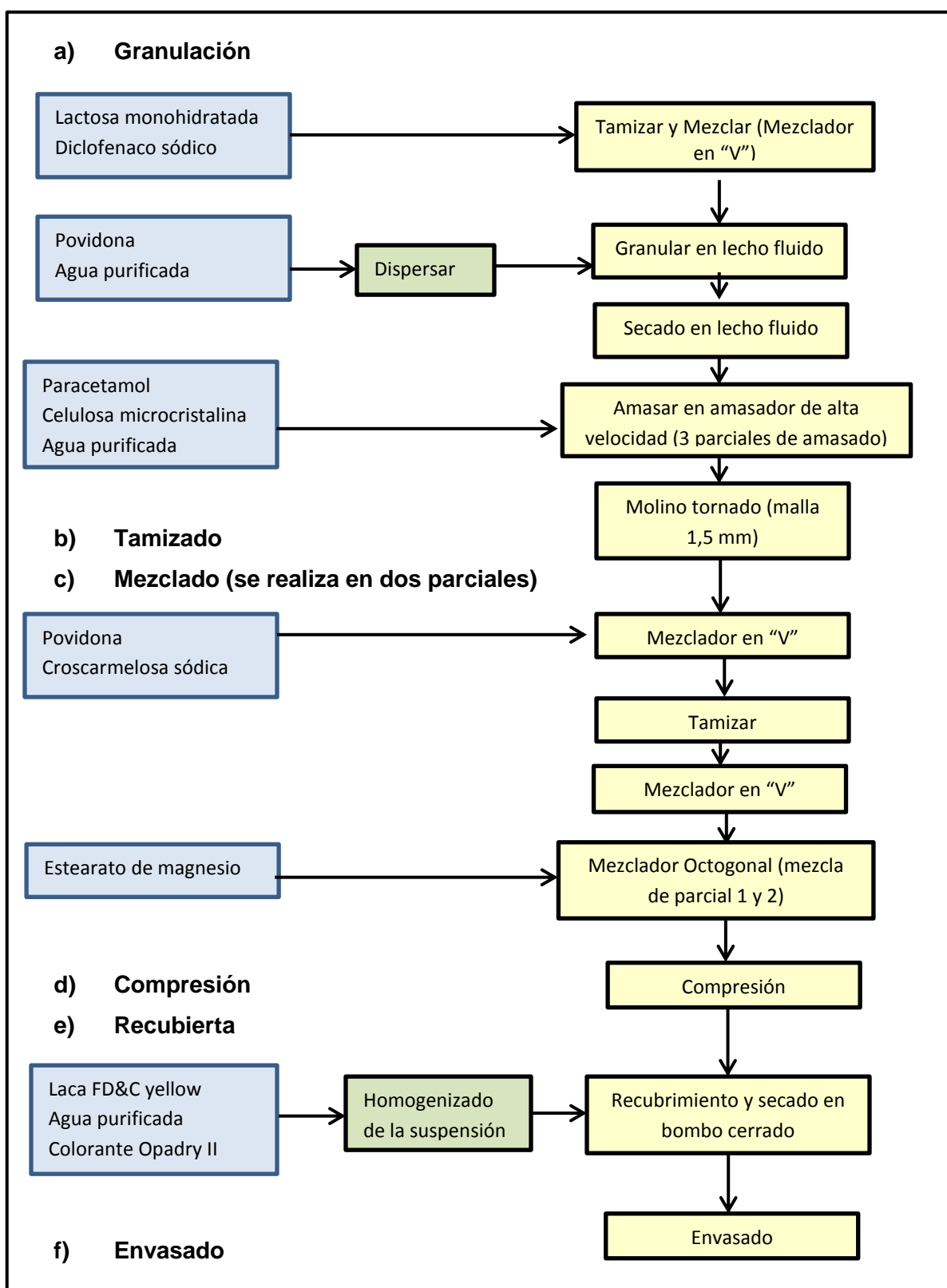
Se realizó el proceso de manufactura de las Tabletas Recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg, según las características de los equipo se desarrolló el proceso con un tamaño de lote de 400 000 tabletas (aumentando en un 100 % el tamaño de lote). La composición del producto se muestra en la tabla N° 07.

**Tabla 7. Composición de las tabletas recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg**

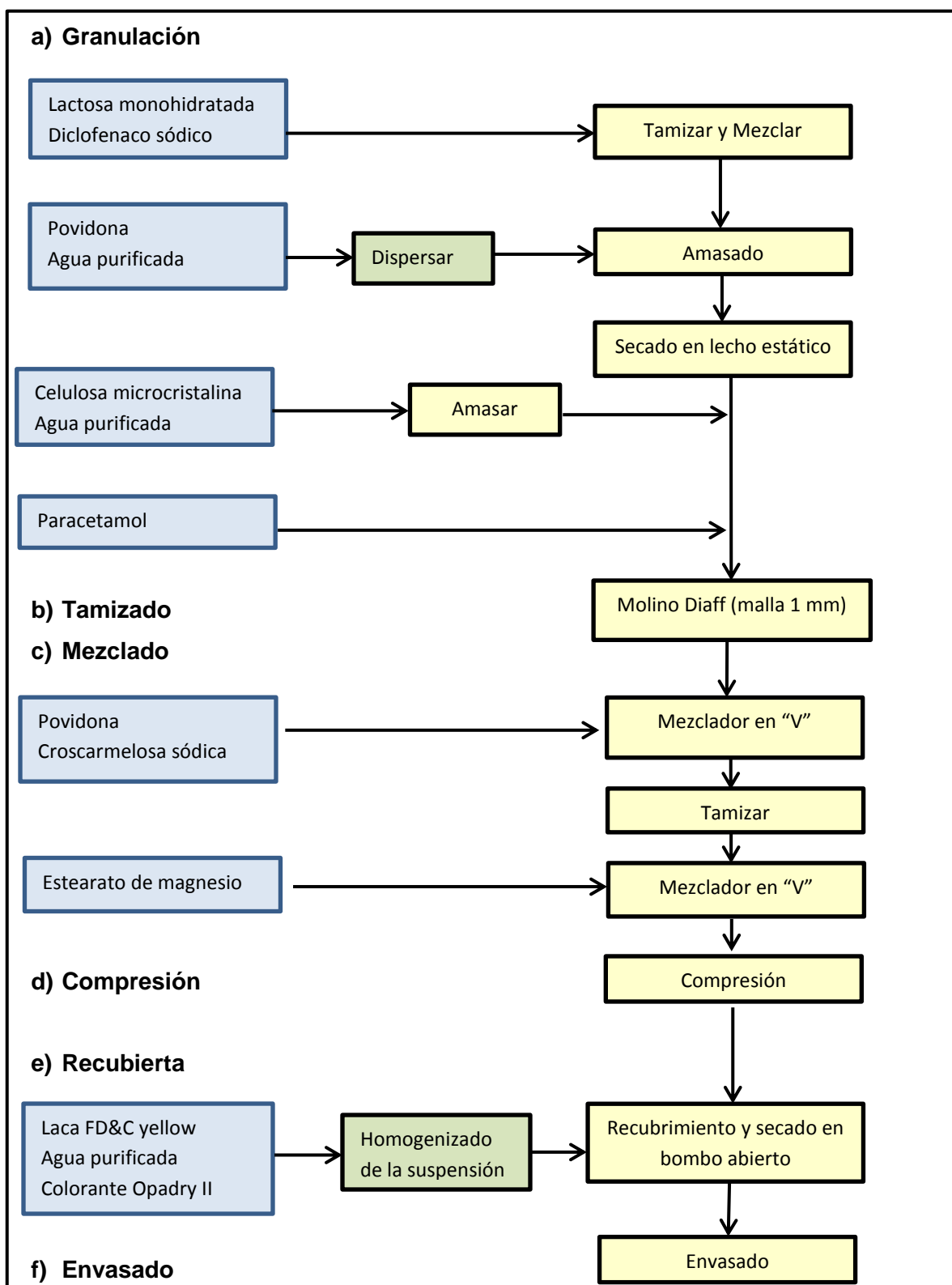
MATERIA PRIMA	CANTIDAD	FUNCIÓN
Paracetamol	<b>A</b>	Principio Activo
Diclofenaco sódico	<b>B</b>	Principio Activo
Agua Purificada	<b>C</b>	Vehículo
Lactosa monohidratada	<b>D</b>	Diluyente
Croscarmelosa sódica	<b>E</b>	Desintegrante
Celulosa microcristalina PH 102	<b>F</b>	Diluyente
Estearato de magnesio	<b>G</b>	Lubricante
Polivinilpirrolidona	<b>H</b>	Aglutinante
Colorante Opadry II - White	<b>I</b>	Colorante
Laca FD&C yellow N° 6	<b>J</b>	Plastificante

El método de fabricación empleado se muestra en la figura 1, dicho método se refleja al diseño establecido en los equipos convencionales, la figura 2.





**Figura 1:** Diagrama de flujo del proceso de fabricación empleando nueva tecnología (Equipos: amasador de alta velocidad, granulador de lecho fluido, tableteadora rotativa de alta velocidad y recubridora de tabletas de bombo cerrado).



**Figura 2:** Diagrama de flujo del proceso de fabricación con tecnología convencional. (Equipos: amasador planetario, secadora de lecho estático, tableteadora rotativa y recubridora de tabletas de bombo abierto).

### 3.2.2. Descripción del proceso de manufactura

Se estableció el proceso de manufactura de las tabletas recubiertas de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco 50 mg Tabletas, de acuerdo al siguiente procedimiento de fabricación:

- Tamizar por malla N° 16 y mezclar en el mezclador en “V”; las materias primas: Diclofenaco sódico y Lactosa monohidratada.
- Preparación de la solución granuladora: Dispersar la polivinilpirrolidona en agua purificada hasta obtener una fase homogénea.
- Granulación y secado: Colocar en el recipiente del granulador de lecho fluido la mezcla e iniciar la granulación con la solución granuladora preparada. Culminada la granulación iniciar el secado de acuerdo a la programación ingresada al equipo, granulador lecho fluido.
- Humectación (Amasado): Realizar la humectación en el mezclador-granulador de alta velocidad e iniciar el funcionamiento del equipo de acuerdo a la programación ingresada. La carga de las materias primas se realiza como se indica a continuación: Paracetamol (1/2), celulosa microcristalina, granulado seco Paracetamol (2/2).
- Mezclado en el mezclador en “V” (se realiza en dos parciales iguales): La mezcla se realiza con las siguientes materias primas: Granulado obtenido en la humectación, croscamelosa sódica y polivinilpirrolidona.
- Mezclado en el mezclador octogonal (mezcla de parcial 1 y 2). Se procede a realizar la mezcla final de los parciales obtenidos y estearato de magnesio, en el equipo mezclador octogonal.
- Compresión: La compresión se realizó en la tableteadora rotativa modelo ZP 1110, controlando los parámetros durante todo el proceso.
- Recubrimiento: La etapa de recubrimiento se realizó en la recubridora de tabletas modelo BG 150 E, controlando los parámetros durante todo el proceso.

### **3.2.3. Estudio de caracterización de la mezcla pulverulenta (mezcla final)**

Este estudio tiene como fin caracterizar el granulado obtenido para determinar parámetros de aceptación que aseguren la reproducibilidad del nuevo método de fabricación empleado. Para tener un mejor control del proceso de manufactura se caracterizó el granulado obtenido, con la finalidad de demostrar que el proceso se encontrará estable y con resultados dentro de las especificaciones de calidad establecidas. A continuación se detalla los tipos de análisis realizados:

#### **a) Aspecto**

En el presente estudio el granulado obtenido fue de color blanco libre de partículas extrañas. Para la evaluación del aspecto se tomaron 3 muestras de granulado, divididos en tres niveles de muestreo, 1 superior, 1 mitad y 1 inferior del mezclador. Se realizó un análisis organoléptico incidiendo en los siguientes puntos: uniformidad del color y ausencia de partículas extrañas.

##### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: Granulado de color blanco libre de partículas extrañas.
- No conforme: No cumple especificación.

#### **b) Humedad**

El contenido de humedad del granulado obtenido, bajo el nuevo diseño del proceso de manufactura, se realizó por el método gravimétrico, utilizando el equipo Mettler Toledo. Se tomaron tres muestras distribuidas en tres niveles de muestreo: 1 superior, 1 medio y 1 inferior (tamaño de muestra: 2 g).

##### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: 3% - 6,5 %
- No conforme: Menor a 3% y mayor a 6,5 %.

#### **c) Densidad aparente**

Para la determinación de la densidad aparente del granulado obtenido se utilizó el método de la probeta. Se tomaron tres muestras distribuidas en tres niveles de muestreo: 1 superior, 1 medio y 1 inferior (tamaño de muestra: 40 g). Se introdujo cuidadosamente la mezcla pulverulenta en

cada probeta seca de 100 mL, se leyó el volumen aparente de vertido (sin sedimentar). En ensayo se realizó en cada nivel de muestreo.

**d) Densidad aparente de asentamiento**

Posteriormente obtenido los datos del polvo vertido en la probeta, de los tres ensayos, se procedió a determinar la densidad por asentamiento, mediante la secuencia de golpes por caídas. Luego de cada secuencia se verificó el volumen obtenido, el ensayo se realizó en las tres muestras obtenidas para la determinación de densidad aparente.

**e) Índice de Hausner**

Este parámetro se calculó mediante la relación de ambas densidades según la siguiente razón:

$$I. H. = \frac{d_{as}}{d_{ap}}$$

**f) Índice de carr (índice de compresibilidad)**

Determina la capacidad de un polvo para formar una masa compactada al estar sometida a presión. Se calcula a partir de la siguiente expresión y en función a las densidades obtenidas en cada nivel de muestreo (1 superior, 1 medio y 1 inferior).

$$C(\%) = \frac{d_{as} - d_{ap}}{d_{as}} \times 100$$

**g) Distribución granulométrica**

Para la realización de la prueba el uso de tamices en cascada resultó suficientemente útil para los rangos de tamaños de partículas que utilizamos en nuestro estudio. El tamaño de apertura del tamiz es el siguiente:

**Tabla 8. Secuencia de tamices utilizados**

TAMICES	
Número de tamiz	Tamaño de apertura (um)
20	850
40	425
60	250
80	180
100	150

Se taró los tamices y se anotó los pesos obtenidos, luego se procedió a armar los tamices y se colocó la muestra (granulado sin compactar) de 20 g  $\pm$  5 g. Seguidamente, se procedió a ejecutar la prueba en el agitador de tamices. La prueba se realizó por triplicado, muestras retiradas de tres niveles de muestreo (1 superior, 1 medio y 1 inferior).

#### **3.2.4. Estudio de caracterización de comprimidos (núcleos)**

Para tener un mejor control del proceso de compresión se realizaron pruebas al comprimido obtenido, con la finalidad de demostrar que el proceso se encontrará estable y con resultados dentro de las especificaciones de calidad establecidas. A continuación se detalla los tipos de análisis realizados:

##### **a) Aspecto**

En el presente estudio los comprimidos obtenidos fueron de color blanco con ligero moteado en forma oblonga y con ranura en una de sus caras. Para el estudio de apariencia se tomaron 10 tabletas al inicio, 10 tabletas a la mitad y 10 tabletas a la final del proceso de compresión. Se realizó un análisis organoléptico incidiendo en los siguientes puntos: forma, textura superficial (posible aparición de grietas, rugosidades, problemas de laminado, etc.) y correcto biselado.

##### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: Núcleos de color blanco con ligero moteado en forma oblonga, con ranura en una de sus caras.
- No conforme: No cumple especificación

##### **b) Dimensiones**

En el presente trabajo los comprimidos presentan una altura de 5,7 – 6,10 mm. Para el estudio de las dimensiones se tomaron 10 tabletas al inicio, 10 tabletas a la mitad y 10 tabletas a la final del proceso de compresión. Se realizó las mediciones con ayuda de un vernier calibrado.

##### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: 5,70 - 6,10 mm

- No conforme: Menor a 5,70 mm y mayor a 6,10 mm

### **c) Humedad**

El contenido de humedad de las muestras (núcleos), bajo el nuevo diseño del proceso de manufactura, se realizó por el método gravimétrico, utilizando el equipo Mettler Toledo. Se tomaron tres muestras en total distribuidas en tres niveles de muestreo: 1 inicio, 1 medio y 1 final de la operación de compresión (tamaño de muestra: 10 tabletas).

#### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: 3% - 6%
- No conforme: Menor a 3% y mayor a 6%.

### **d) Peso promedio**

La prueba se realizó según el método oficial descrito en la USP 35. Se midió la variación de peso de 10 comprimidos cada 15 minutos, se calcularon los valores medios y se realizó la prueba de capacidad de proceso de los pesos obtenidos en la etapa de compresión.

#### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: 760 mg/tab – 840 mg/tab.
- No conforme: Menor a 760 mg/tab y mayor a 840 mg/tab.

### **e) Dureza**

Se tomaron muestras de 10 tabletas de la máquina tableteadora en operación; con ayuda de una pinza metálica se colocaron en el durómetro Erweka, se midió la fuerza en kilopond (kp) requerida para romper la tableta, se calculó la media y registró. Se tomaron tres muestras en total distribuidas en tres niveles de muestreo: 1 inicio, 1 medio y 1 final de la operación de compresión (tamaño de muestra: 10 tabletas)

#### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: 10 kp – 21 kp.
- No conforme: Menor a 10 kp y mayor a 21 kp.

#### **f) Friabilidad**

La friabilidad se evaluó a partir de la pérdida de peso porcentual de 10 comprimidos centrifugados en un friabilizador. Se tomaron tres muestras en total distribuidas en tres niveles de muestreo: 1 inicio, 1 medio y 1 final de la operación de compresión (tamaño de muestra: 10 tabletas). Inicialmente se limpiaron los comprimidos y pesaron (P: peso de diez comprimidos al inicio del ensayo), se introdujeron en el tambor de friabilidad y ejecutaron las 100 rotaciones, se sacaron los comprimidos del tambor, eliminando el polvo adherido a los mismos (P': peso de los diez comprimidos al final del ensayo). El porcentaje de pérdida de masa se calculó mediante la siguiente expresión:

$$f(\%) = \frac{P - P'}{P} \times 100$$

##### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: Máximo 1%.
- No conforme: Diferente a lo especificado.

#### **g) Desintegración**

Para medir el tiempo requerido para la desintegración de seis comprimidos, colocados cada uno en un tubo de un aparato de análisis de desintegración USP (Erweka). Se tomaron tres muestras en total distribuidas en tres niveles de muestreo: 1 inicio, 1 medio y 1 final de la operación de compresión (tamaño de muestra: 6 tabletas).

##### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: Máximo 30 minutos.
- No conforme: Diferente a lo especificado.

### **3.2.5. Estudio de caracterización de tabletas recubiertas**

Para tener un mejor control del proceso de recubrimiento se realizaron pruebas a las tabletas recubiertas, con la finalidad de demostrar que el proceso se encontrará estable y con resultados dentro de las



especificaciones de calidad establecidas. A continuación se detalla las pruebas realizadas:

#### **a) Aspecto**

En el presente trabajo las tabletas recubiertas Tablet de forma de oblonga con recubierta de color anaranjado (con ligero moteado propio del colorante utilizado). Para el estudio de apariencia se tomaron 10 tabletas de cada parcial de recubierta (3 parciales de recubrimiento). Se realizó un análisis organoléptico incidiendo sobre los distintos aspectos como la uniformidad del color, forma, textura superficial (posible aparición de grietas, rugosidades, etc.), brillo.

##### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: Tablet de forma de oblonga con recubierta de color anaranjado (con ligero moteado propio del colorante utilizado).
- No conforme: Diferente a lo especificado.

#### **b) Humedad**

El contenido de humedad de las muestras de tabletas recubiertas, bajo el nuevo diseño del proceso de manufactura, se realizó por el método gravimétrico, utilizando el equipo Mettler Toledo. Se tomó tres muestras en total distribuidas en tres niveles de muestreo: 1 muestra de cada parcial de recubierta (3 parciales de recubrimiento), el análisis se realizó con 10 tabletas, en cada punto de muestreo.

##### **Criterio de aceptación:**

- Conforme: 3% - 6%.
- No conforme: Menor a 3% y mayor a 6%.

#### **c) Peso promedio**

La prueba se realizó según el método oficial descrito en la USP 35. Se midió la variación de peso de 20 tabletas recubiertas de cada parcial de

recubrimiento (3 parciales de recubrimiento) y se calcularon los valores medios y la capacidad de proceso de las tabletas.

**Criterio de aceptación:**

- Conforme: 786,6 mg/tab – 869,4 mg/tab.
- No conforme: Menor a 786,6 mg/tab y mayor a 869,4 mg/tab.

**d) Dureza**

Se tomaron muestras de 10 tabletas de cada parcial de recubrimiento (3 parciales de recubrimiento); con ayuda de una pinza metálica se colocaron en el durómetro Erweka, se midió la fuerza se midió la fuerza en kilopond (kp) requerida para romper la tableta, se calculó la media y registró.

**Criterio de aceptación:**

- Conforme: Mayor a 4 kp.
- No conforme: Diferente a lo especificado.

**e) Friabilidad**

La friabilidad se evaluó a partir de la pérdida de peso porcentual de 10 comprimidos centrifugados en un friabilizador, el análisis se realizó a cada parcial de recubierta (3 parciales de recubrimiento). Inicialmente se limpiaron los comprimidos y pesaron (P: peso de diez comprimidos al inicio del ensayo), se introdujeron en el tambor de friabilidad y ejecutaron las 100 rotaciones, se sacaron los comprimidos del tambor, eliminando el polvo adherido a los mismos (P': peso de los diez comprimidos al final del ensayo). El porcentaje de pérdida de masa se calculó mediante la siguiente expresión:

$$f(\%) = \frac{P - P'}{P} \times 100$$

**Criterio de aceptación:**

- Conforme: Mayor a 1%.
- No conforme: Diferente a lo especificado.

**f) Desintegración**

Para medir el tiempo requerido para la desintegración de seis comprimidos, en cada parcial de recubrimiento, colocados cada uno en un tubo de un aparato de análisis de desintegración USP (Erweka).

**Criterio de aceptación:**

- Conforme: Máximo 30 minutos.
- No conforme: Diferente a lo especificado.

**g) Disolución**

Se tomaron 6 tabletas recubiertas de cada parcial de recubrimiento, las cuales se colocaron en cada recipiente del medio indicado en el equipo Disolutor con sistema de muestreo, una vez transcurrido los 30 minutos se determinó la cantidad disuelta según la USP 35.

**- Condiciones cromatográficas**

PARÁMETRO	PARACETAMOL	DICLOFENACO SÓDICO
Columna	RP 18 125 mm x 4 mm, 5 $\mu$ m	RP 18 125 mm x 4 mm, 5 $\mu$ m
Fase móvil	Metanol 250 mL + Agua 750 mL	Metanol 750 mL + 250 mL Buffer 2,5 + 0,05
Longitud de onda	243 nm	254 nm
Flujo	1,0 mL/minuto	1,0 mL/minuto
Volumen de inyección	1 $\mu$ L	1 $\mu$ L
Temperatura	30° C	30° C

**- Condiciones de disolución**

PARÁMETRO	PARACETAMOL	DICLOFENACO SÓDICO
Medio	Buffer pH 5,8 + 0,05	Buffer pH 7,5 + 0,05
Volumen	900 mL	900 mL
Aparato	2 (paletas)	2 (paletas)
Velocidad	50 rpm	50 rpm
Tiempo	30 minutos	60 minutos
Temperatura	37° C $\pm$ 0,5°C	37° C $\pm$ 0,5°C

**Criterio de aceptación:**

- Conforme: Diclofenaco sódico: No menos de 80% (Q) en 60 minutos.  
Paracetamol: No menos de 80% (Q) en 30 minutos.
- No conforme: Diferente a lo especificado.

**3.2.6. Estudio de caracterizaciones fisicoquímicas**

Se realizaron pruebas fisicoquímicas en las diferentes etapas del proceso, con la finalidad de demostrar que el proceso es seguro, estable y produce resultados dentro de las especificaciones de calidad establecidas. A continuación se detalla los tipos de análisis realizados:

**a) Dosaje de diclofenaco sódico**

Para esto se analizaron muestras obtenidas de las etapas de granulación, compresión y recubrimiento, cada muestra se analizó individualmente por el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC), según lo indicado en la técnica analítica.

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS	DICLOFENACO SÓDICO
Columna	RP 18 125 mm x 4 mm, 5 $\mu$ m
Fase móvil	Metanol 750 mL + 250 mL Buffer 2,5 + 0,05
Longitud de onda	254 nm
Flujo	1,0 mL/minuto
Volumen de inyección	1 $\mu$ L
Temperatura	30° C

**b) Dosaje de paracetamol**

Para esto se analizaron muestras obtenidas de las etapas de granulación, compresión y recubrimiento, cada muestra se analizó individualmente por el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC), según lo indicado en la técnica analítica.

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS	PARACETAMOL
Columna	RP 18 125 mm x 4 mm, 5 $\mu$ m
Fase móvil	Metanol 250 mL + Agua 750 mL
Longitud de onda	243 nm
Flujo	1,0 mL/minuto
Volumen de inyección	1 $\mu$ L
Temperatura	30° C

### c) Uniformidad de contenido

Para esto se analizaron muestras en las etapas de compresión y recubierta, cada muestra se analizó individualmente por el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC) y por variación de peso para el Diclofenaco sódico y Paracetamol respectivamente, según lo indicado en la técnica analítica.

### 3.2.7. Estudio de propiedades microbiológicas

En el presente estudio se realizaron pruebas microbiológicas en las diferentes etapas del proceso (mezcla, compresión y recubrimiento), con la finalidad de demostrar que el proceso es seguro y se mantiene las condiciones microbiológicas dentro de los parámetros previamente establecidos. A continuación se detalla los tipos de análisis realizados:

**Tabla 9. Pruebas de análisis microbiológico**

RECuento MICROBIANO	ESPECIFICACIONES
Recuento total de microorganismos aerobios	$< 10^3$ UFC/g
Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	$< 10^2$ UFC/g
MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS	ESPECIFICACIONES
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA/g
<i>Salmonella spp.</i>	AUSENCIA/10 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AUSENCIA/g
<i>Staphylococcus aureus</i>	AUSENCIA/g

**3.2.8. Estudio de estabilidad:** El producto obtenido fue sometido a estabilidad bajo las siguientes condiciones ambientales:

- zona II (25°C +/- 2 °C y 60 % +/- 5%)
- zona IVb (30 °C  $\pm$  2 °C / 75%  $\pm$  5%)

El estudio de estabilidad se realizará al tiempo inicial, sexto y noveno mes, durante las cuales se realizaron las pruebas físicas y fisicoquímicas de acuerdo a las especificaciones de calidad establecidas.

**3.2.9. Estudio del impacto de la transferencia e incremento de tamaño de lote en el tiempo y costo**

Se realizará una evaluación comparativa de las horas hombre y horas máquina, entre la nueva tecnología y la tecnología convencional, de igual forma el ahorro generado por el incremento de tamaño de lote.

**3.3 Especificaciones de las tabletas recubiertas**

**3.3.1 Etapa del proceso: Producto intermedio (granulado)**

**Tabla 10. Especificaciones del granulado**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Granulado de color blanco libre de partículas extrañas.
Humedad(Método OHAUS)	3 – 6,5 %

**3.3.2 Etapa del proceso: Producto intermedio (Núcleo)**

**Tabla 11. Especificaciones de tabletas sin recubrir**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Núcleos de color blanco con ligero moteado en forma de oblonga de 20 mm x 7 mm con ranura en una de sus caras.
Altura	5,70 - 6,10 mm
Peso promedio	800 mg/tab $\pm$ 5,0%    760 mg/tab - 840 mg/tab

Desintegración	Máximo 30 minutos
Dureza	10 Kp - 21 Kp
Friabilidad	Máximo 1%

### 3.3.3 Etapa del proceso: GRANEL (tabletas recubiertas)

**Tabla 12. Especificaciones de tabletas recubiertas**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIONES
Aspecto	Tabletas de forma de oblonga con recubierta de color anaranjado (con ligero moteado propio del colorante utilizado).
Peso promedio	828 mg/tab 786,6 mg/tab - 869,4 mg/tab 95% - 105%
Desintegración (Con discos en agua)	Máximo 30 minutos.
Dureza	Mayor a 4 Kp
Friabilidad	Máximo 1%
IDENTIFICACIÓN	ESPECIFICACIONES
Diclofenaco sódico	POSITIVO
Paracetamol	POSITIVO
CUANTIFICACIÓN	ESPECIFICACIONES
Diclofenaco sódico	50 mg/ tab. (45 mg/tab. – 55 mg/tab.) 90% -110%
Paracetamol	500 mg/ tab. (450 mg/tab. – 550 mg/tab.) 90% -110%
Uniformidad de unidades de dosificación Valor de Aceptación (V.A.) DICLOFENACO	$L1 \leq 15$

Uniformidad de unidades de dosificación Valor de Aceptación (V.A.) PARACETAMOL	$L1 \leq 15$
Disolución DICLOFENACO SÓDICO	No menos 80% (Q) En 60 minutos
Disolución PARACETAMOL	No menos 80% (Q) En 30 minutos

**Tabla 13. Análisis Microbiológico**

Recuento Microbiano	ESPECIFICACIONES
Recuento total de microorganismos aerobios	$< 10^3$ UFC/g
Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	$< 10^2$ UFC/g
Microorganismos específicos	ESPECIFICACIONES
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA/g
<i>Salmonella spp.</i>	AUSENCIA/10 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	AUSENCIA/g
<i>Staphylococcus aureus</i>	AUSENCIA/g



## IV. RESULTADOS

### 4.1 Resultados de caracterización de mezcla pulverulenta

#### 4.1.1 Aspecto

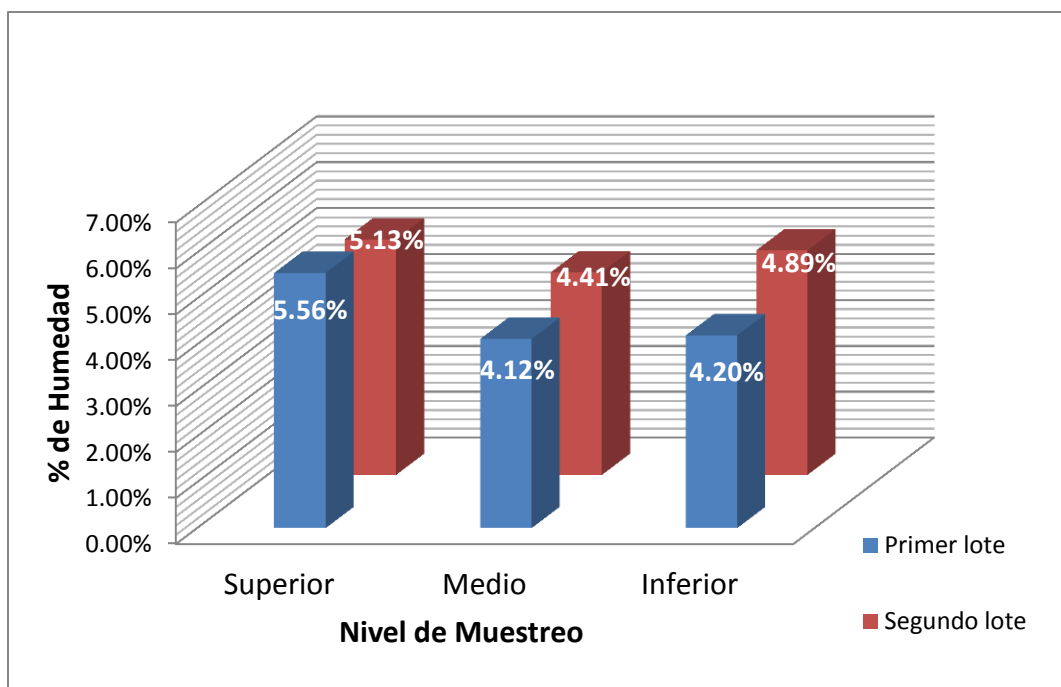
**Tabla 14. Resultados de la prueba de aspecto del granulado**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO	DICTAMEN
ASPECTO	Granulado de color blanco libre de partículas extrañas	Primer lote	Superior	Granulado de color blanco libre de partículas extrañas	Conforme
			Medio		Conforme
			Inferior		Conforme
		Segundo lote	Superior	Granulado de color blanco libre de partículas extrañas	Conforme
			Medio		Conforme
			Inferior		Conforme

#### 4.1.2 Humedad

**Tabla 15. Resultados de la prueba de humedad del granulado**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (%)	DICTAMEN
HUMEDAD (Método Termogravimétrico)	3,0% - 6,5%	Primer lote	Superior	5,56	Conforme
			Medio	4,12	Conforme
			Inferior	4,20	Conforme
		Segundo lote	Superior	5,13	Conforme
			Medio	4,41	Conforme
			Inferior	4,89	Conforme

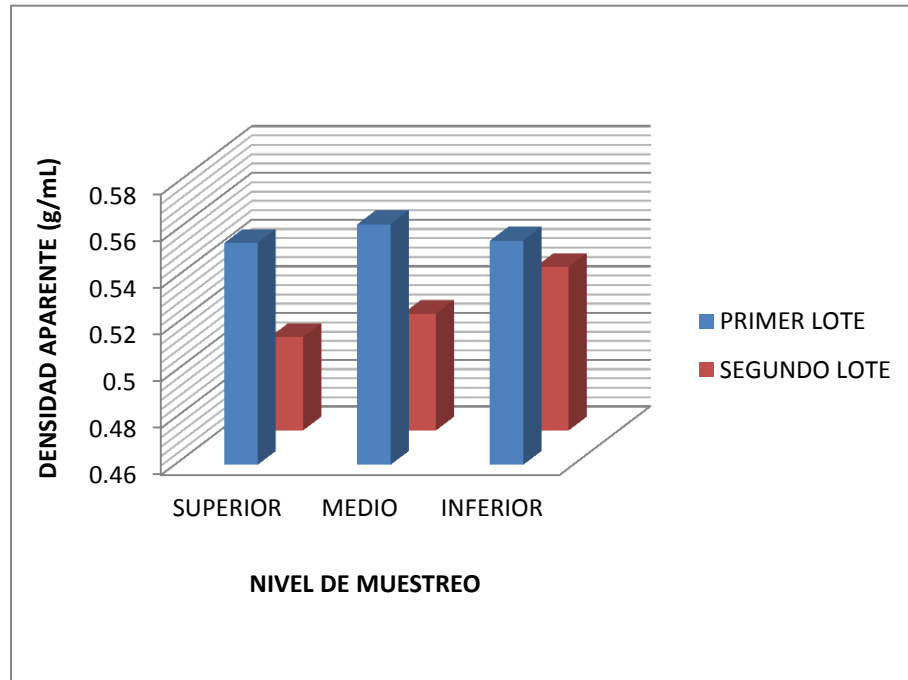


**Figura 3. Comparación de humedad en los lotes evaluados.**

#### 4.1.3 Densidad aparente

**Tabla 16. Resultados de la prueba de densidad aparente del granulado**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO
DENSIDAD APARENTE	Referencial	Primer lote	Superior	0,555 g/mL
			Medio	0,563 g/mL
			Inferior	0,556 g/mL
		Segundo lote	Superior	0,500 g/mL
			Medio	0,510 g/mL
			Inferior	0,530 g/mL



**Figura 4. Comparación de la densidad aparente en los lotes evaluados**

#### 4.1.4 Densidad aparente de asentamiento

**Tabla 17. Resultados de la prueba de densidad compactada del granulado**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO
DENSIDAD COMPACTADA	Referencial	Primer lote	Superior	0,654 g/mL
			Medio	0,655 g/mL
			Inferior	0,657 g/mL
		Segundo lote	Superior	0,580 g/mL
			Medio	0,600 g/mL
			Inferior	0,610 g/mL

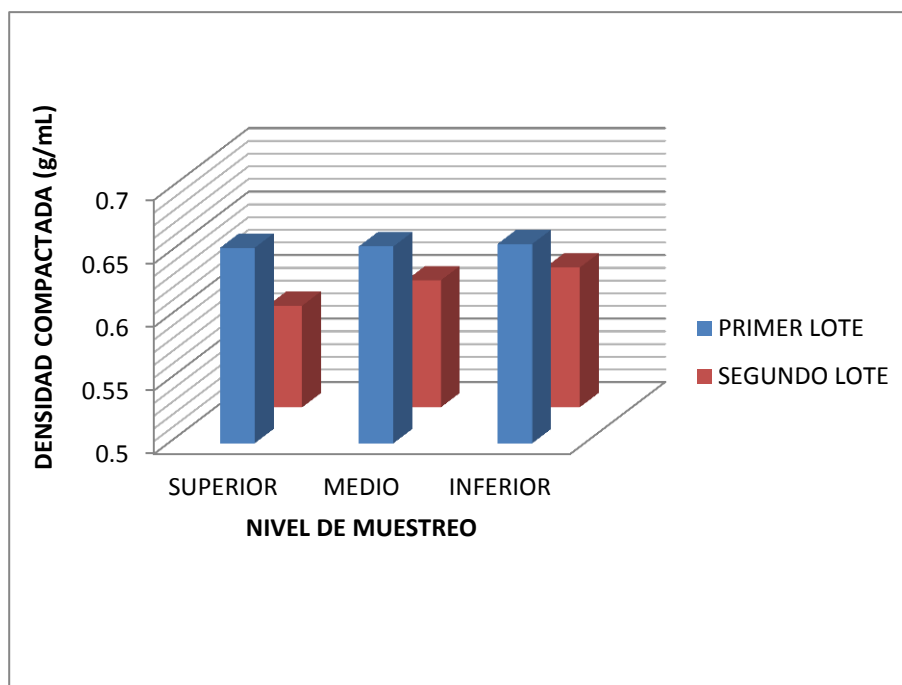
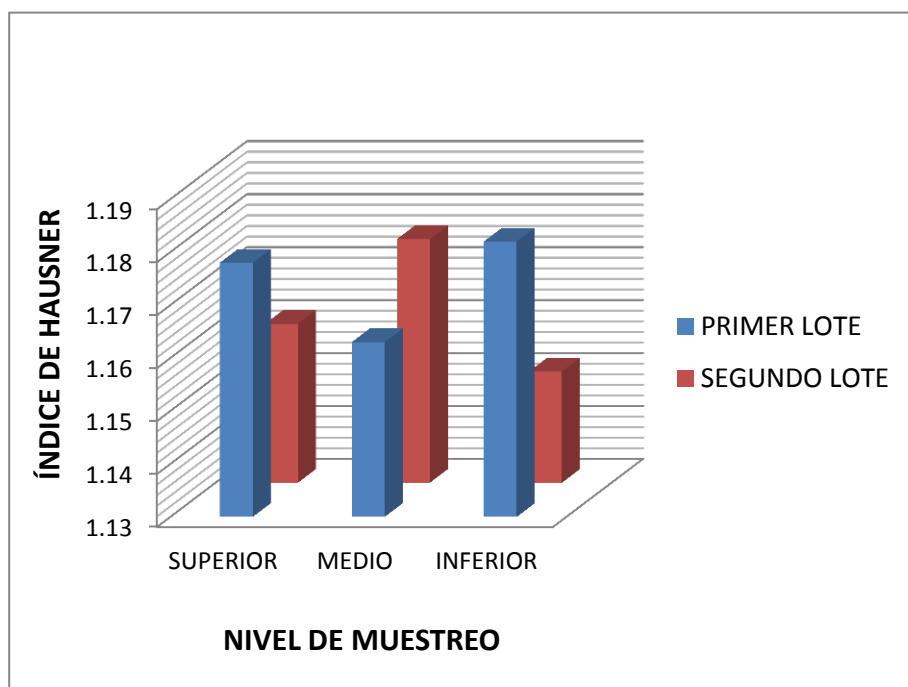


Figura 5. Comparación de la densidad compactada en los lotes evaluados.

#### 4.1.5 Índice de Hausner

Tabla 18. Resultados de Índice de Hausner del granulado.

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO	FLUIDEZ
ÍNDICE DE HAUSNER	Referencial	Primer lote	Superior	1,178	Buena
			Medio	1,163	Buena
			Inferior	1,182	Buena
		Segundo lote	Superior	1,160	Buena
			Medio	1,176	Buena
			Inferior	1,151	Buena



**Figura 6. Comparación del Índice de Hausner en los lotes evaluados**

#### **4.1.6 Índice de Carr (índice de compresibilidad)**

**Tabla 19. Resultados de Índice de Carr del granulado**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (%)	FLUIDEZ
ÍNDICE DE CARR	Referencial	Primer lote	Superior	15,138	Buena
			Medio	14,046	Buena
			Inferior	15,373	Buena
		Segundo lote	Superior	13,793	Buena
			Medio	15,000	Buena
			Inferior	13,115	Buena

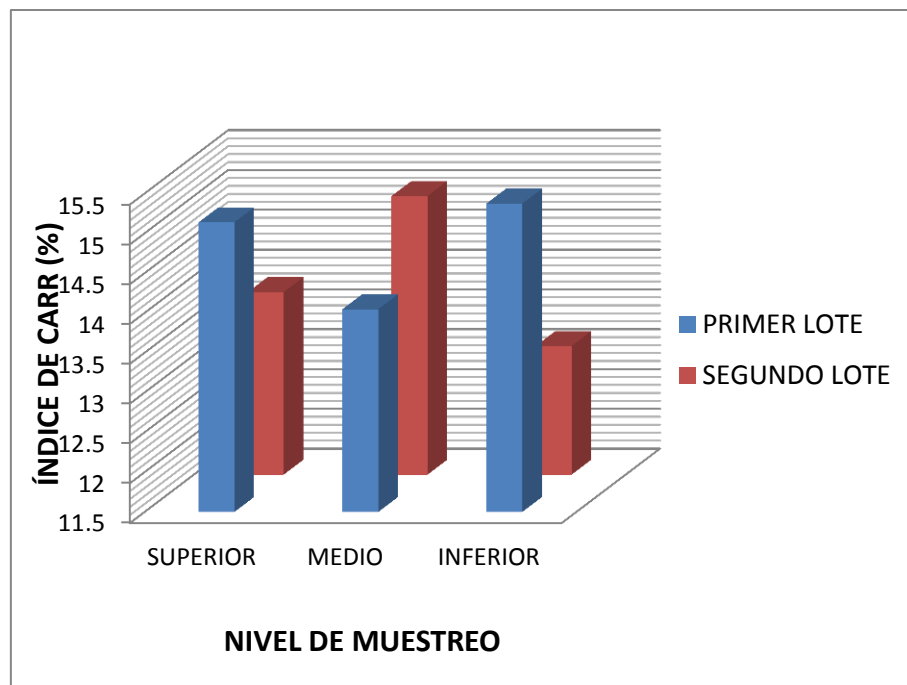


Figura 7. Comparación del Índice de Carr en los lotes evaluados.

#### 4.1.7 Distribución granulométrica

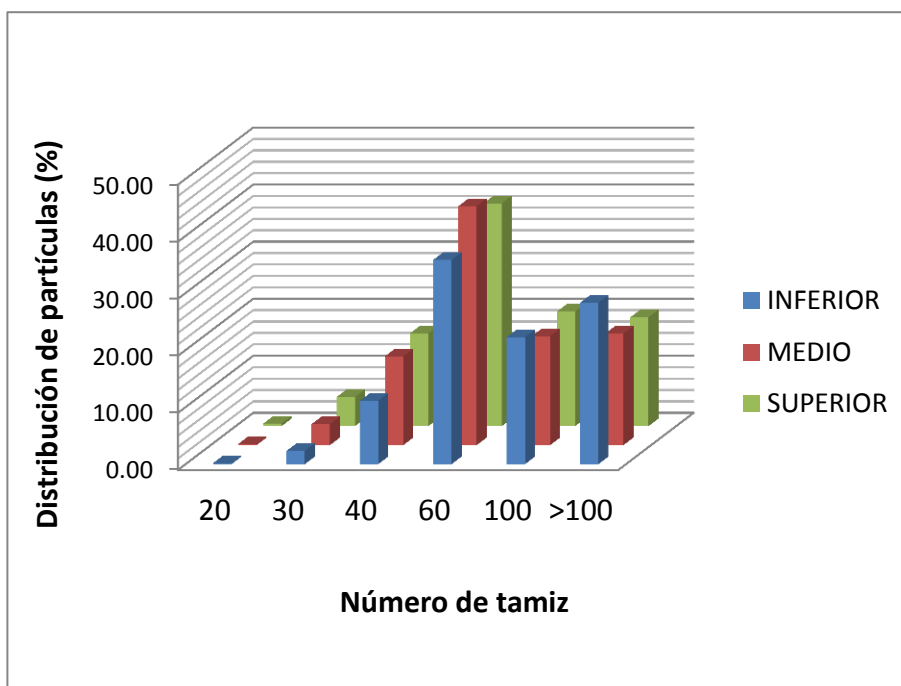


Figura 8. Comparación de distribución granulométrica – primer lote

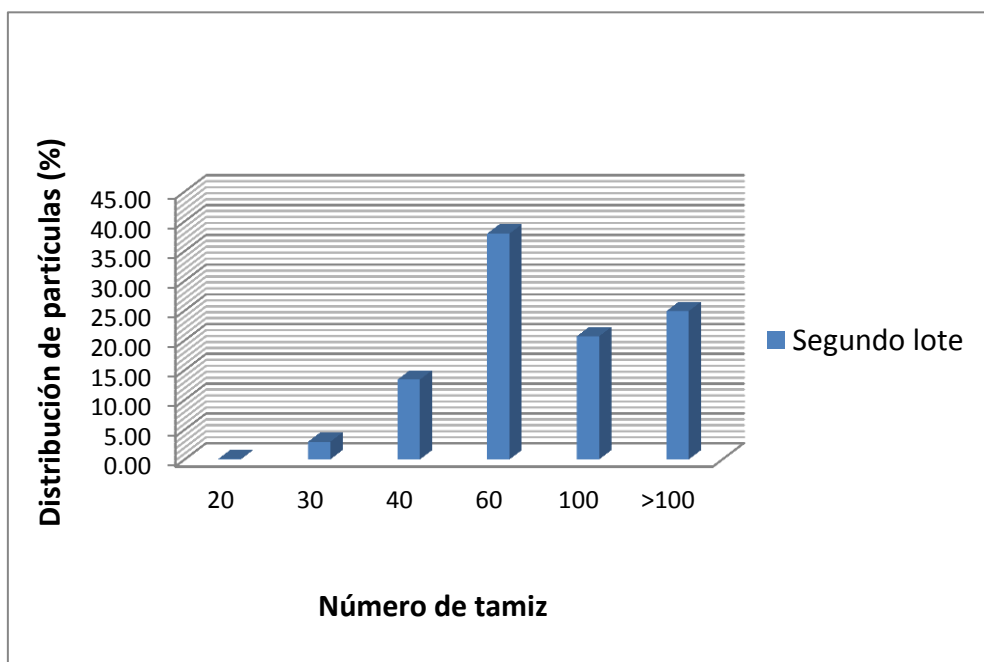


Figura 9. Comparación de distribución granulométrica – segundo lote

## 4.2 Dosaje de principios activos (mezcla sin lubricante)

### 4.2.1 Dosaje de Diclofenaco sódico - primer lote

Tabla 20. Resultados de dosaje de Diclofenaco sódico – primer lote

DOSAJE DE DICLOFENACO SÓDICO PRIMER LOTE			
Especificación	Nivel	Primer parcial (mg/828 mg)	Segundo parcial (mg/828 mg)
46,575 mg/828 mg de granulado - 56,925 mg/ 828 mg de granulado	SUPERIOR	53,898000	48,130920
	MEDIO	52,420320	49,418160
	INFERIOR	49,575010	50,356240
	PROMEDIO	51,964443	49,301773
	% DSR	4,2284	2,2661

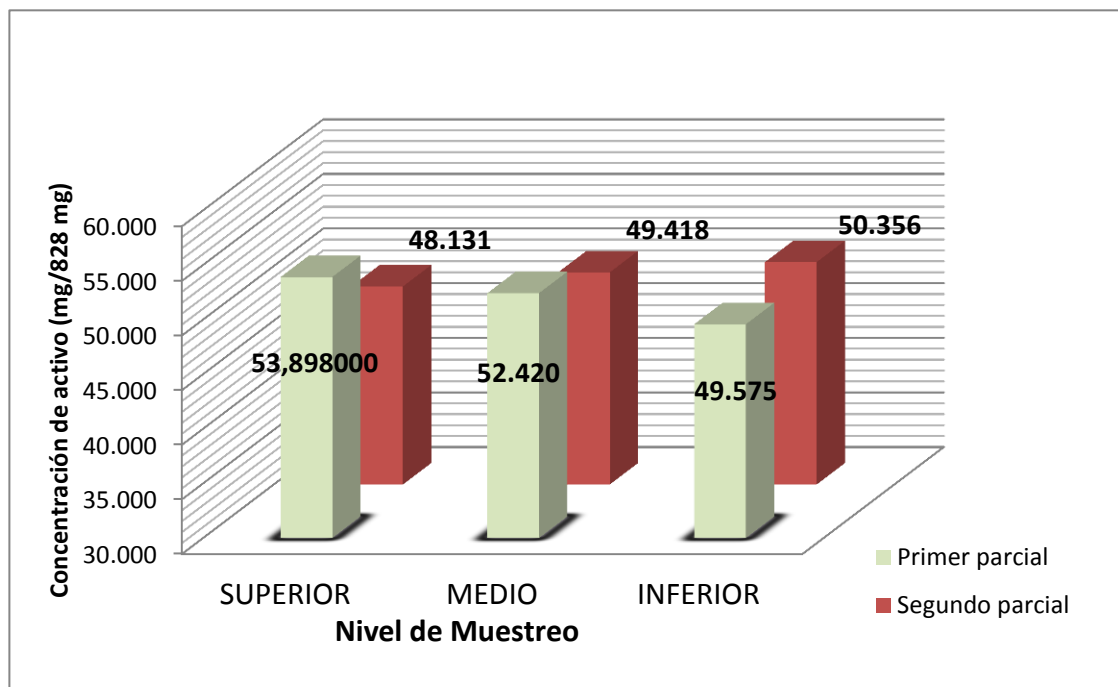


Figura 10. Comparación de dosaje de Diclofenaco sódico – primer lote

#### 4.2.2 Dosaje de Diclofenaco sódico - segundo lote

Tabla 21. Resultados

DOSAJE DE DICLOFENACO SÓDICO SEGUNDO LOTE			
Especificación	Nivel	Primer parcial (mg/828 mg)	Segundo parcial (mg/828 mg)
46,575 mg/828 mg de granulado - 56,925 mg/ 828 mg de granulado	SUPERIOR	52,664180	55,177810
	MEDIO	54,030880	54,581760
	INFERIOR	55,930780	53,957780
	<b>PROMEDIO</b>	<b>54,208613</b>	<b>54,572450</b>
	<b>% DSR</b>	<b>3,0263</b>	<b>1,1179</b>



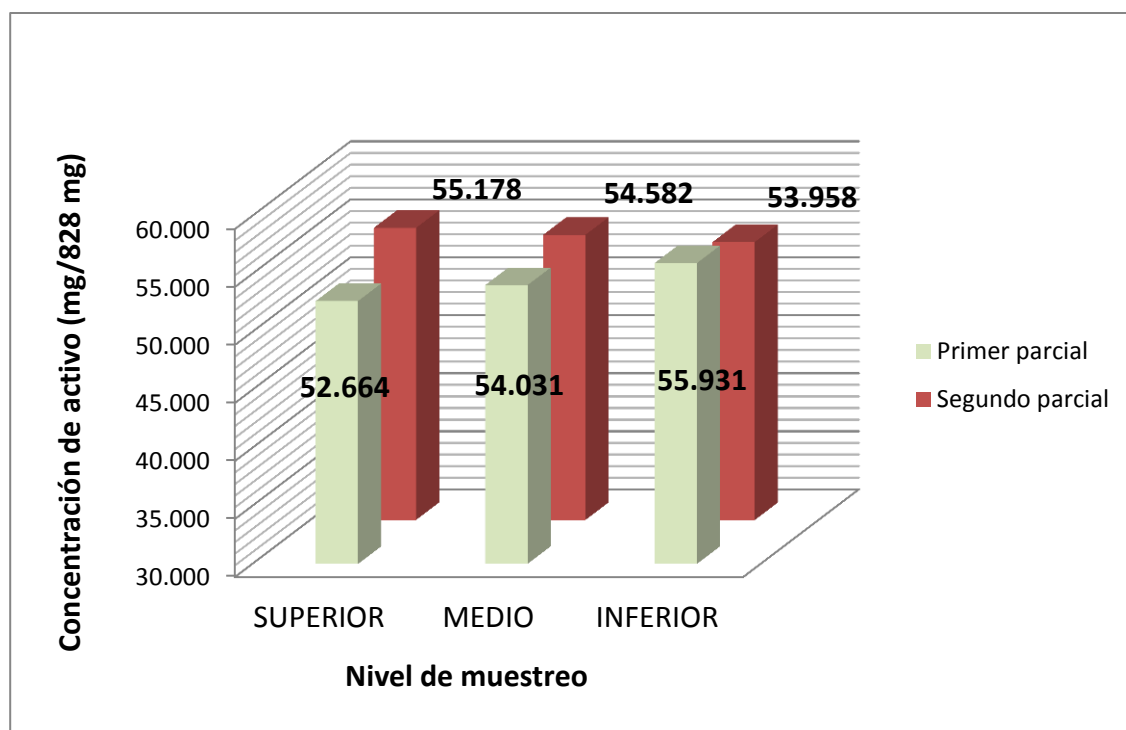


Figura 11. Comparación de dosaje de Diclofenaco sódico – segundo lote.

#### 4.2.3 Dosaje de Diclofenaco sódico en los lotes evaluados

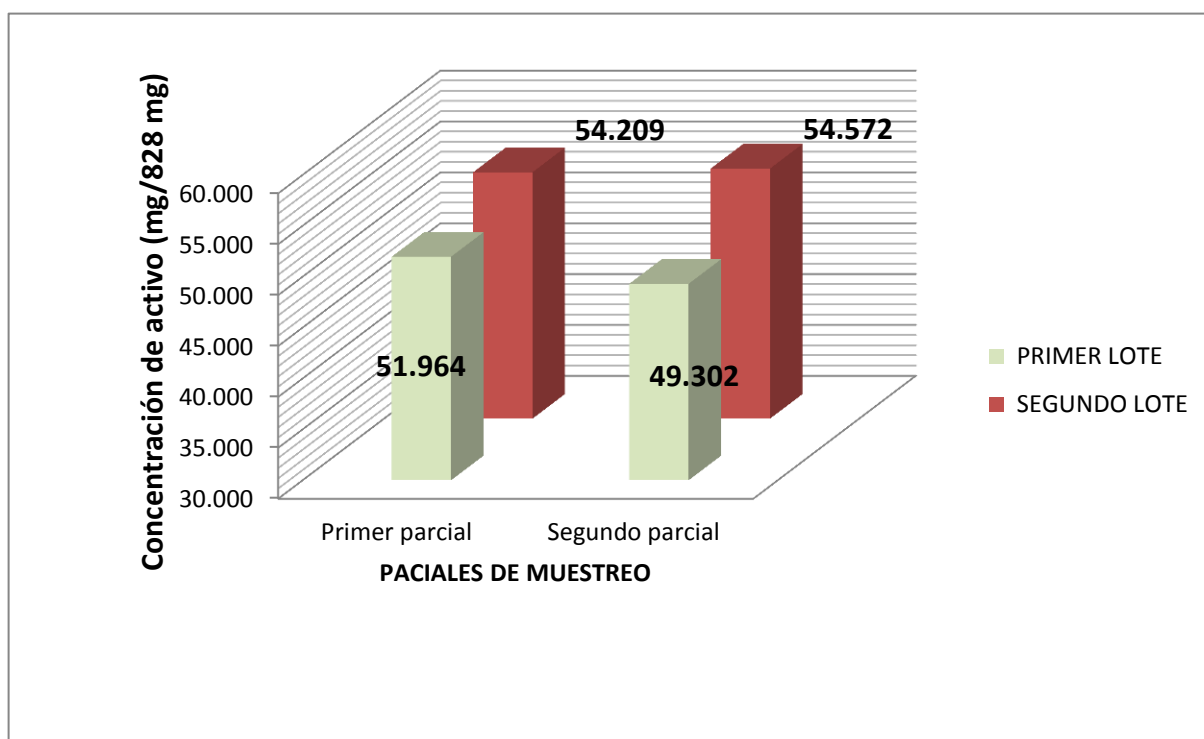


Figura 12. Comparación de dosaje de Diclofenaco sódico en los lotes evaluados.

#### 4.2.4 Dosaje de Paracetamol – primer lote

Tabla 22. Resultados de dosaje de Paracetamol – primer lote

DOSAJE DE PARACETAMOL PRIMER LOTE			
Especificación	Nivel	Primer parcial (mg/828 mg)	Segundo parcial (mg/828 mg)
465,750 mg/828 mg de granulado - 569,250 mg/ 828 mg de granulado	SUPERIOR	509,856340	513,093200
	MEDIO	517,989330	519,831240
	INFERIOR	509,420330	502,873790
	<b>PROMEDIO</b>	<b>512,422000</b>	<b>511,932743</b>
	<b>% DSR</b>	<b>0,9419</b>	<b>1,6678</b>

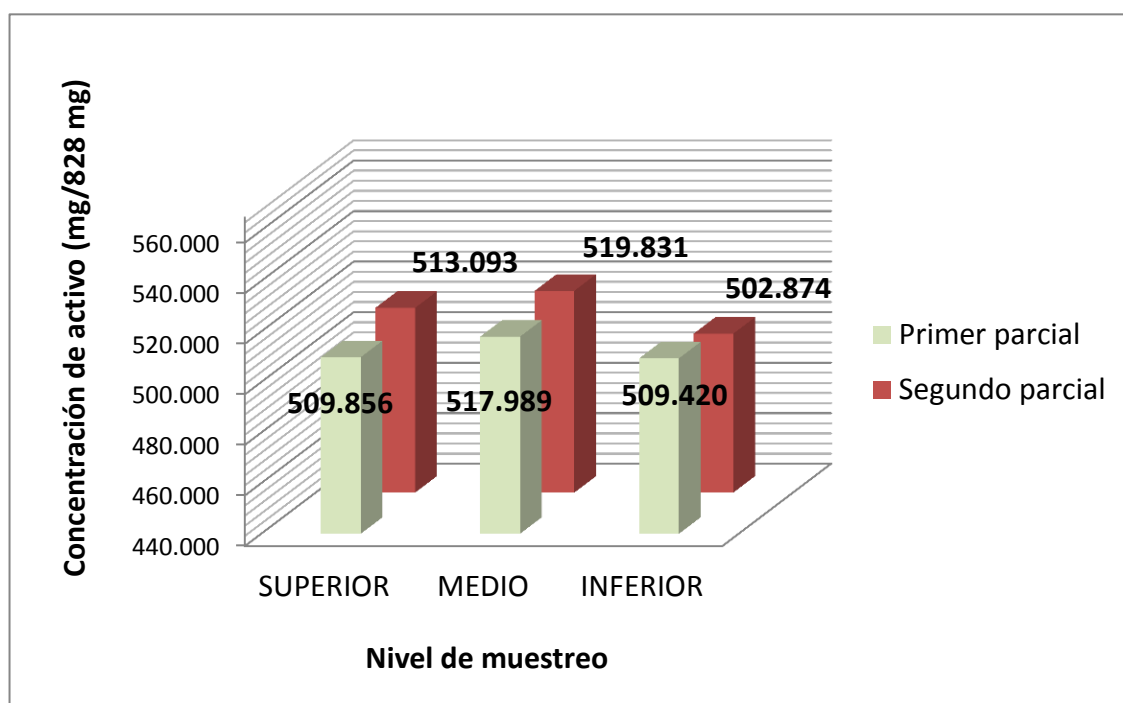
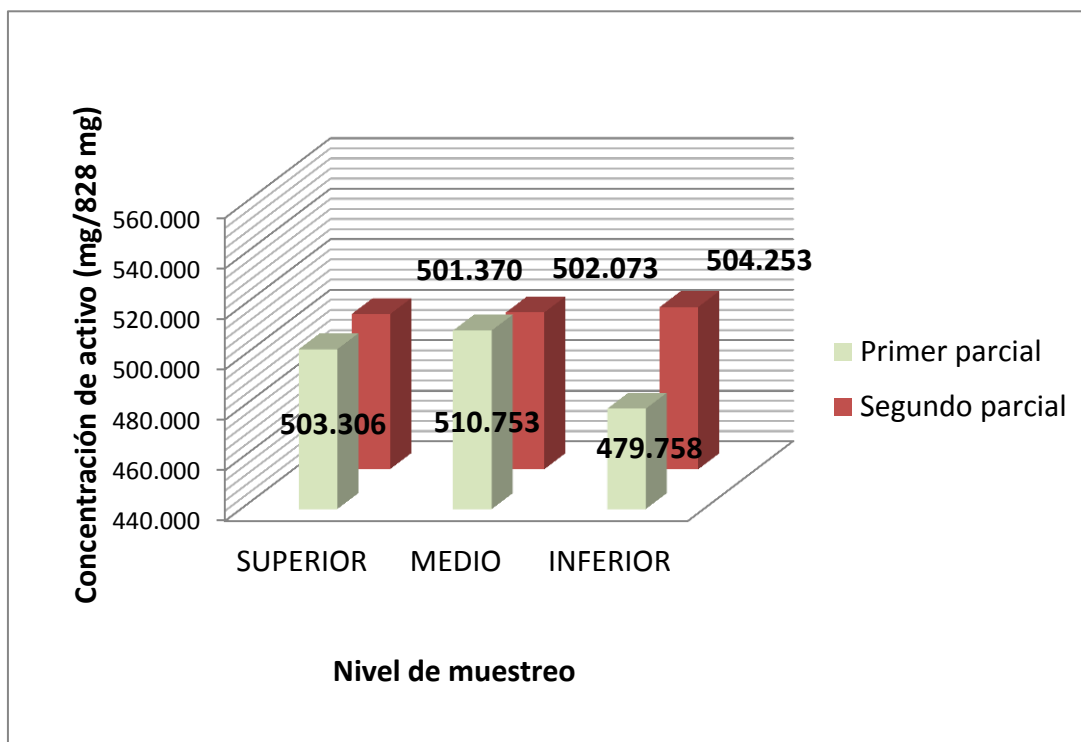


Figura 13. Comparación de Dosaje de Paracetamol – primer lote

**Tabla Nº 23: Resultados de dosaje de Paracetamol – segundo lote**

<b>DOSAJE DE PARACETAMOL SEGUNDO LOTE</b>			
<b>Especificación</b>	<b>Nivel</b>	<b>Primer parcial (mg/828 mg)</b>	<b>Segundo parcial (mg/828 mg)</b>
465,750 mg/828 mg de granulado - 569,250 mg/ 828 mg de granulado	SUPERIOR	503,305990	501,370000
	MEDIO	510,753480	502,072820
	INFERIOR	479,758240	504,253160
	<b>PROMEDIO</b>	<b>497,939237</b>	<b>502,565327</b>
	<b>% DSR</b>	<b>3,2493</b>	<b>0,2991</b>



**Figura 14. Comparación de dosaje de Paracetamol en los lotes evaluados.**

### 4.3 Dosaje de principios activos (mezcla con lubricante)

Tabla 24. Resultados de dosaje de Diclofenaco sódico en los lotes evaluados

DOSAJE DE DICLOFENACO SÓDICO			
Especificación	Nivel	Primer lote (mg/828 mg)	Segundo lote (mg/828 mg)
46,575 mg/828 mg de granulado - 56,925 mg/ 828 mg de granulado	INICO	53,42411	53,46516
	MEDIO	53,98433	52,90049
	FINAL	53,46819	53,72644
	<b>PROMEDIO</b>	<b>53,625542</b>	<b>53,364031</b>
	<b>% DSR</b>	<b>0,5809</b>	<b>0,7911</b>

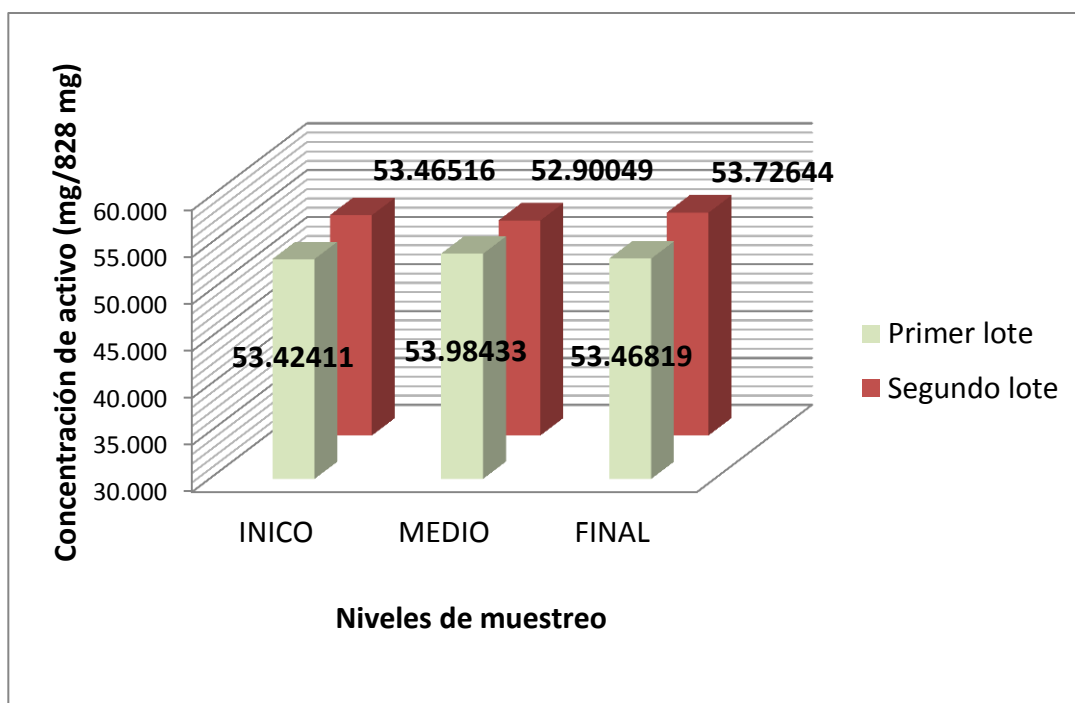
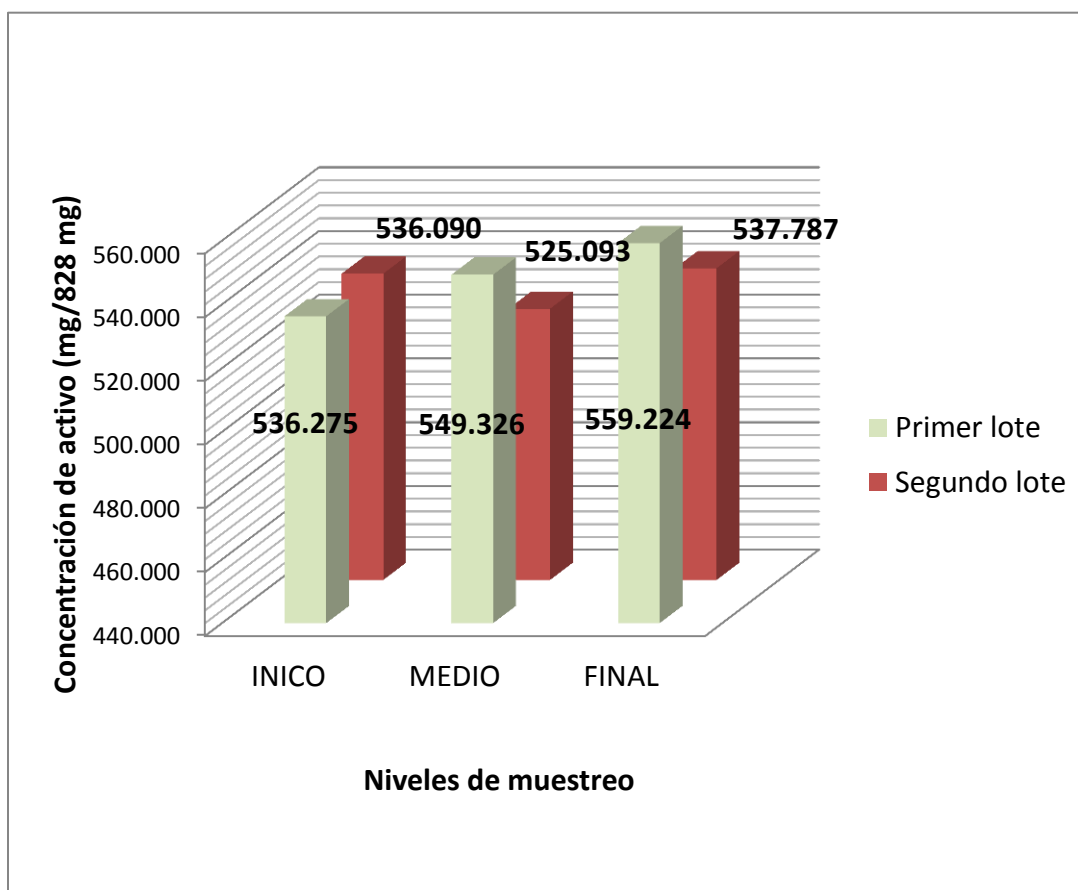


Figura 15. Comparación de dosaje de Diclofenaco sódico en los lotes evaluados

**Tabla 25. Resultados de dosaje de Paracetamol en los lotes evaluados**

DOSAJE DE PARACETAMOL			
Especificación	Nivel	Primer lote (mg/828 mg)	Segundo lote (mg/828 mg)
465,750 mg/828 mg de granulado - 569,250 mg/ 828 mg de granulado	INICO	536,274792	536,090017
	MEDIO	549,326217	525,093373
	FINAL	559,224125	537,787373
	<b>PROMEDIO</b>	<b>548,275044</b>	<b>532,990254</b>
	<b>% DSR</b>	<b>2,0994</b>	<b>1,2930</b>



**Figura 16. Comparación de dosaje de Paracetamol en los lotes evaluados**

#### 4.4 Estudio de caracterización de comprimidos (núcleos)

##### 4.4.1 Aspecto

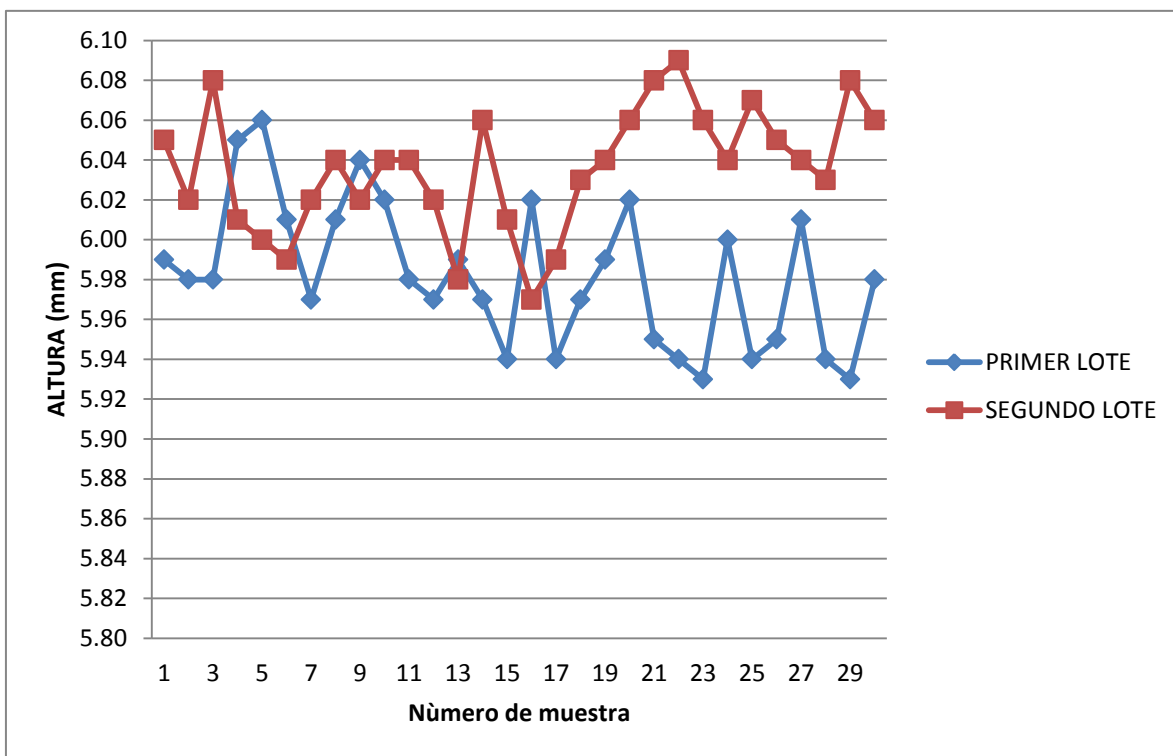
Tabla 26. Resultados de aspecto de los núcleos de los lotes evaluados

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO	DICTAMEN
ASPECTO	Núcleos de color blanco con ligero moteado en forma de oblonga de 20 mm x 7 mm con ranura en una de sus caras	Primer lote	Inicio	Núcleos de color blanco con ligero moteado en forma de oblonga de 20 mm x 7 mm con ranura en una de sus caras	Conforme
			Medio		Conforme
			Final		Conforme
		Segundo lote	Inicio	Núcleos de color blanco con ligero moteado en forma de oblonga de 20 mm x 7 mm con ranura en una de sus caras	Conforme
			Medio		Conforme
			Final		Conforme

##### 4.4.2 Dimensiones

Tabla 27. Resultados de dimensiones de los núcleos de los lotes evaluados

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (mm)	DICTAMEN
ALTURA	5,70 - 6,10 mm	Primer lote	Inicio	6,01	Conforme
			Medio	5,98	Conforme
			Final	5,96	Conforme
		Segundo lote	Inicio	6,03	Conforme
			Medio	6,02	Conforme
			Final	6,06	Conforme



**Figura 17. Comparación de la tendencia de las dimensiones en los lotes evaluados**

#### 4.4.3 Humedad

**Tabla N° 28: Resultados de humedad de los núcleos de los lotes evaluados.**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO	DICTAMEN
HUMEDAD (Método Termogravimétrico)	3,0% - 6,5%	Primer lote	Inicio	4,57%	Conforme
			Medio	4,58%	Conforme
			Final	4,64%	Conforme
		Segundo lote	Inicio	4,63%	Conforme
			Medio	4,58%	Conforme
			Final	4,70%	Conforme

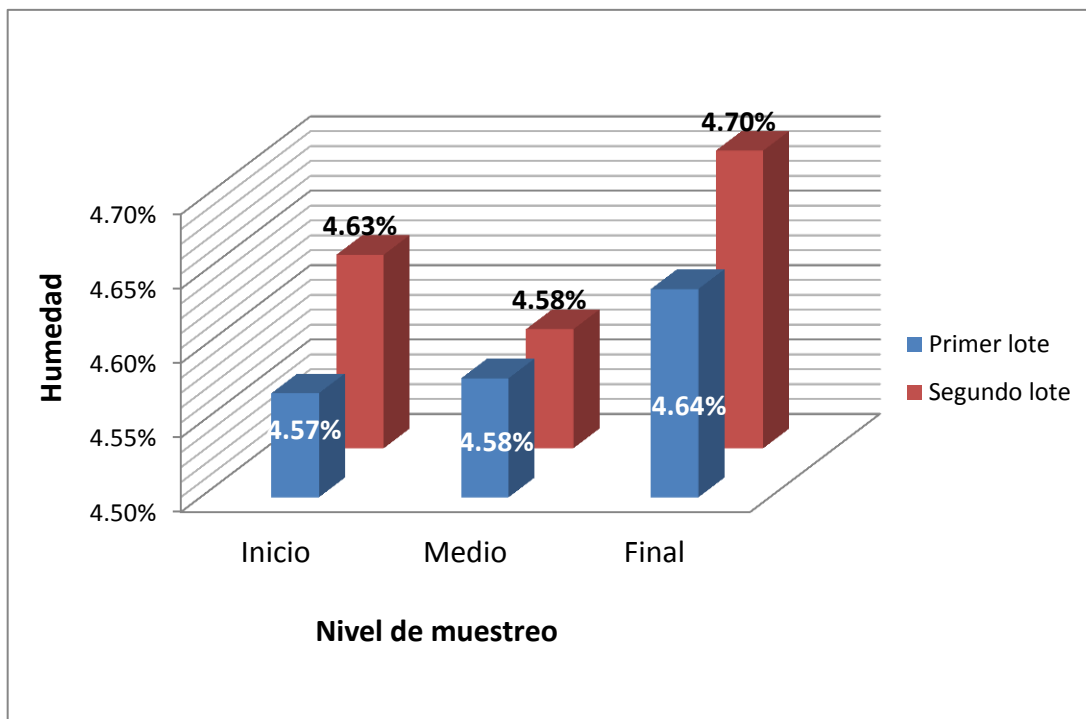


Figura 18. Comparación de humedad en los lotes evaluado

#### 4.4.4 Peso promedio

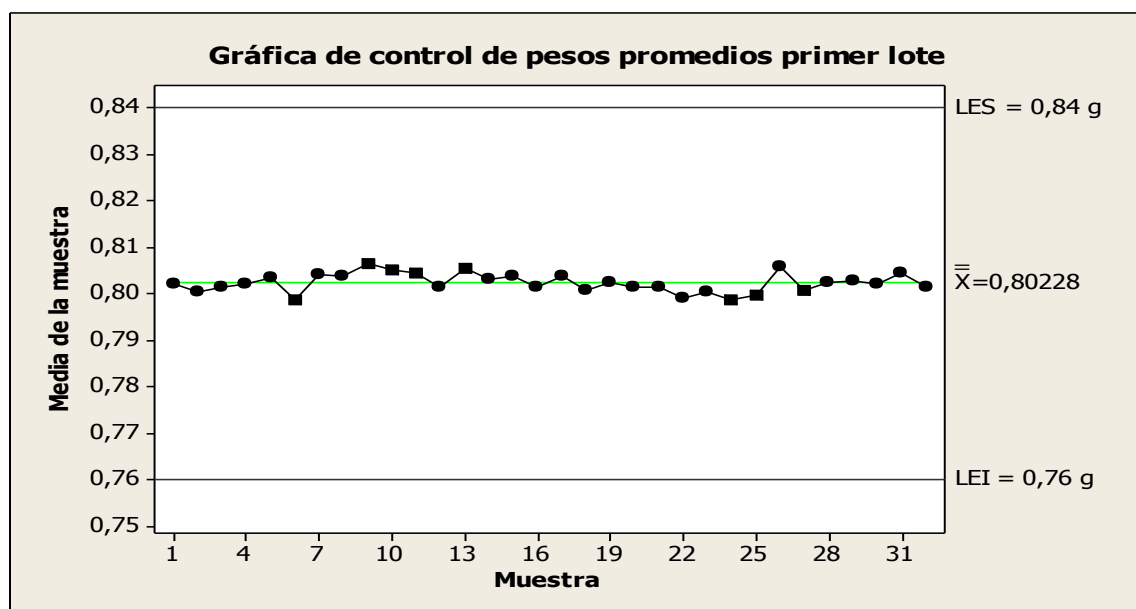
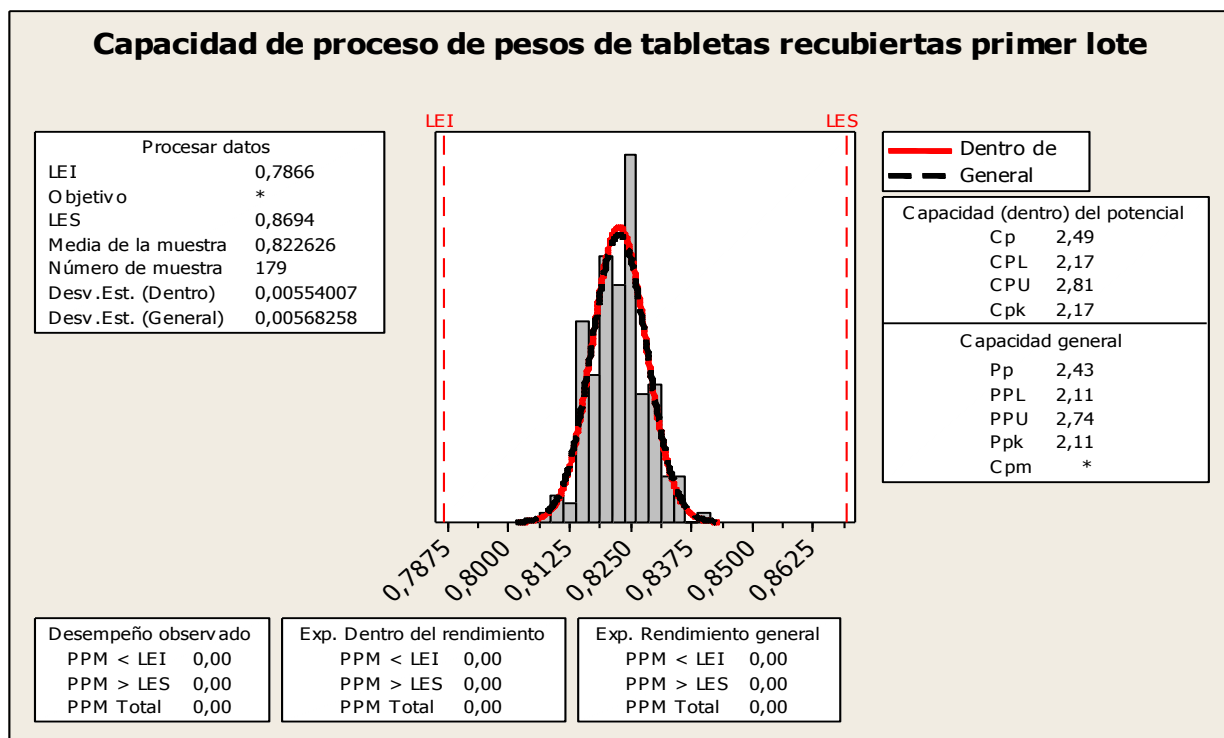


Figura 19. Gráfica de control de los pesos promedios – primer lote.

LES: límite de especificación superior;  $\bar{X}$ : promedio de medias

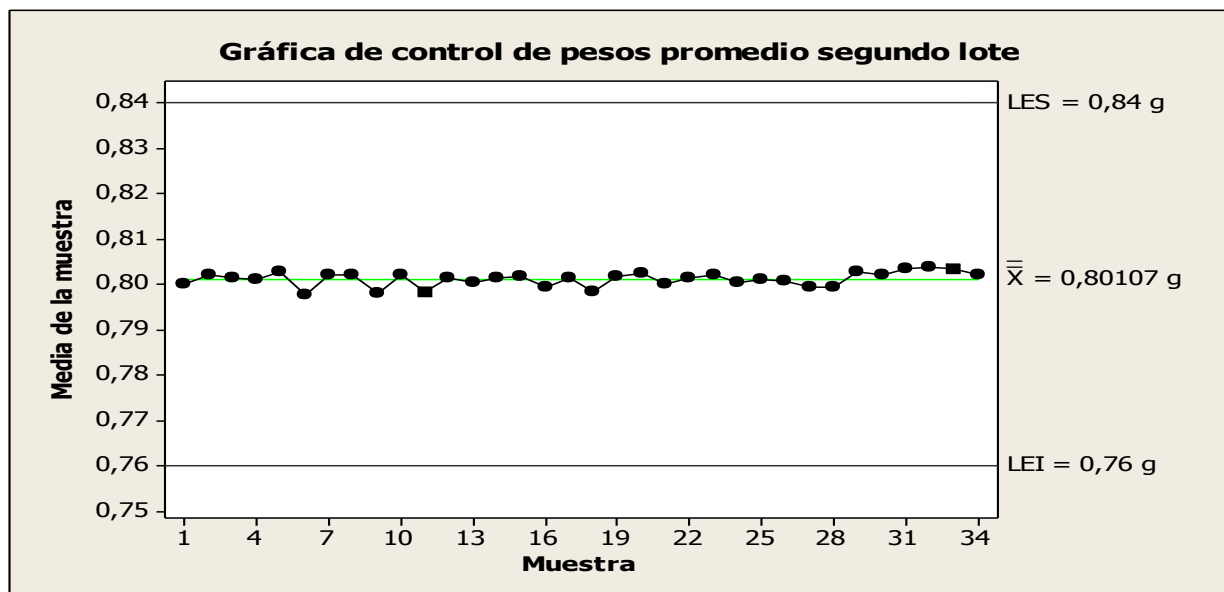
LEI: límite de especificación inferior.





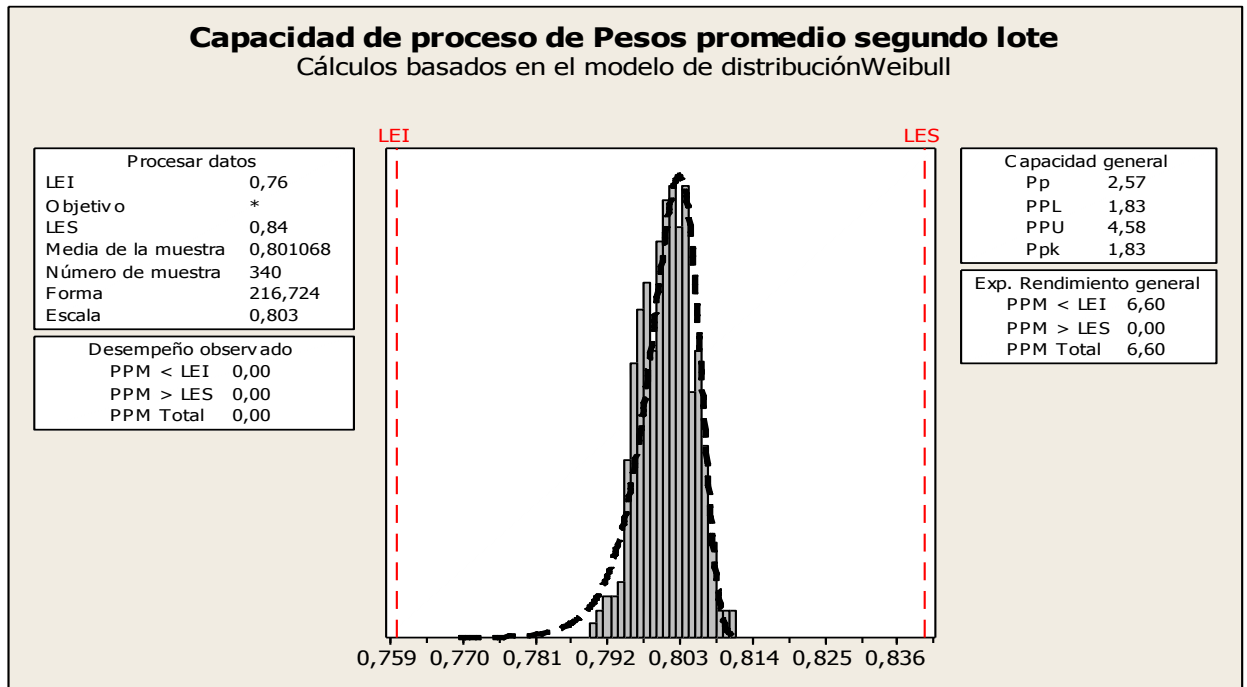
**Resultado:** Ppk=2,11; proceso capaz

**Figura 20. Prueba de capacidad de proceso – primer lote**



LES: límite de especificación superior; X: promedio de medias; LEI: límite de especificación inferior.

**Figura21. Control de los pesos promedios – segundo lote**



**Figura 22. Prueba de capacidad de proceso – primer lote**

**Resultado:** Ppk= 1,83; proceso capaz

#### 4.4.5 Dureza

**Tabla 29. Resultados de dureza de los núcleos de los lotes evaluados**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	RESULTADO (Kp)	DICTAMEN
Dureza	10 Kp – 21 Kp	Primer lote	13,70	Conforme
			13,70	
			13,50	
			14,20	Conforme
			13,30	
			14,20	Conforme
			13,40	
			12,30	
		Segundo lote	12,80	Conforme
			13,00	Conforme
			13,50	
			12,95	
			13,40	Conforme
			12,75	
			12,50	
			13,03	

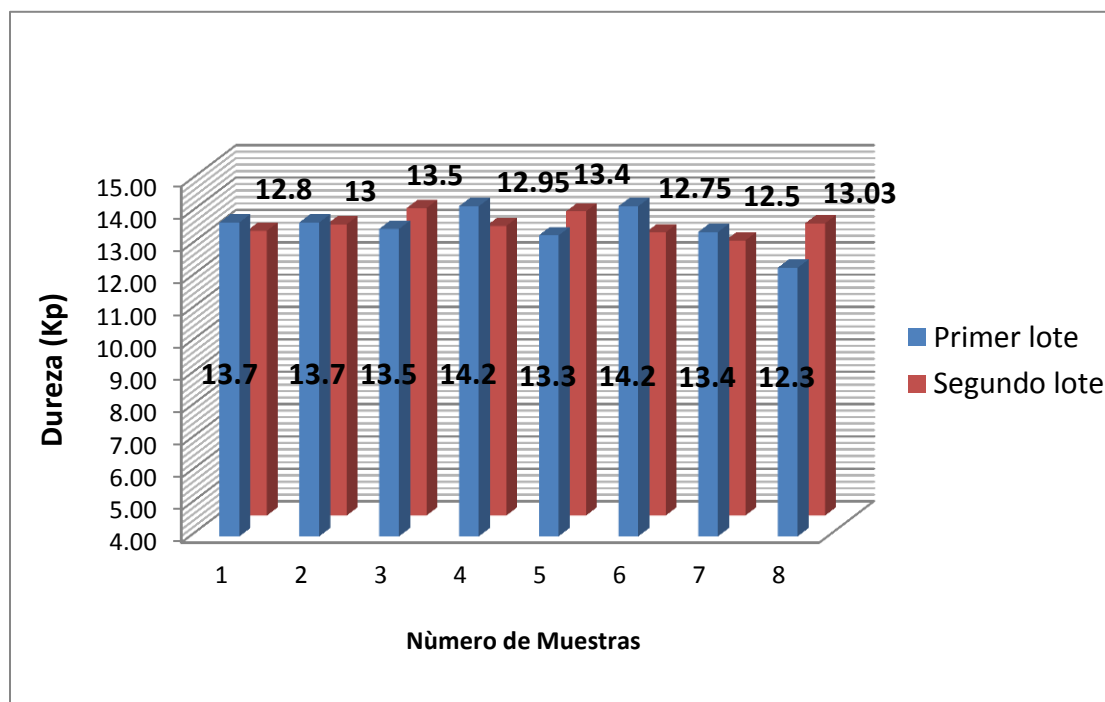
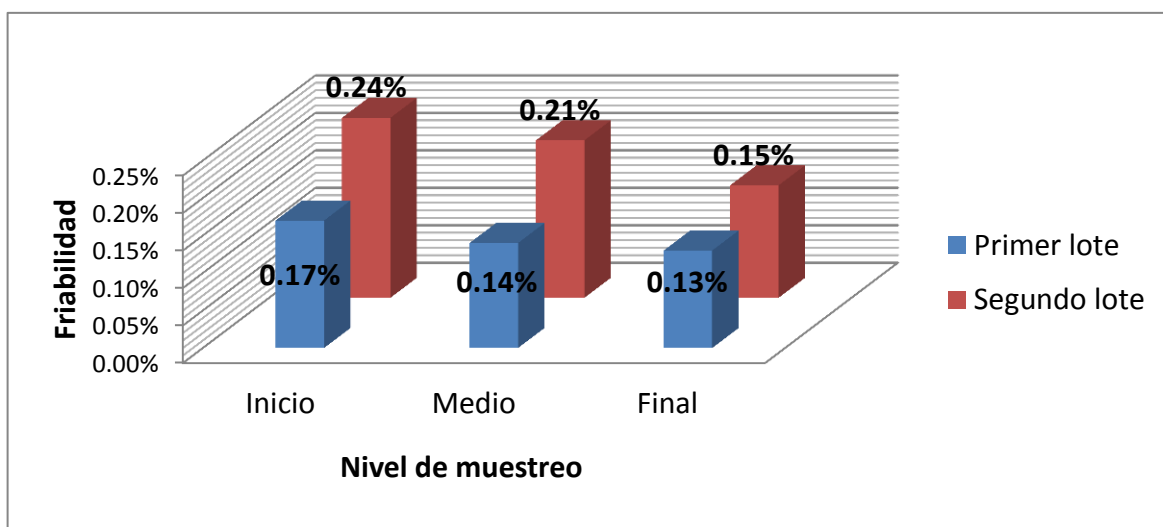


Figura 23: Comparación de dureza en los lotes evaluados

#### 4.4.6 Friabilidad

Tabla 30. Resultados de friabilidad de los núcleos de los lotes evaluados

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (%)	DICTAMEN
FRIABILIDAD	Máximo 1%	Primer lote	Inicio	0,17	Conforme
			Medio	0,14	Conforme
			Final	0,13	Conforme
		Segundo lote	Inicio	0,24	Conforme
			Medio	0,21	Conforme
			Final	0,15	Conforme



**Figura 24. Comparación de friabilidad en los lotes evaluados**

#### 4.4.7 Desintegración

**Tabla 31. Resultados de desintegración de los núcleos de los lotes evaluados**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO	DICTAMEN
DESINTEGRACIÓN	Máximo 30 minutos	Primer lote	Inicio	9 min (2 tabletas) 10 min (4 tabletas)	Conforme
			Medio	11 min (6 tabletas)	Conforme
			Final	10 min (1 tabletas) 11 min (5 tabletas)	Conforme
		Segundo lote	Inicio	10 min (6 tabletas)	Conforme
			Medio	9 min (6 tabletas)	Conforme
			Final	9 min (6 tabletas)	Conforme

#### 4.4.8 Uniformidad de contenido

Tabla 32. Resultados de uniformidad de contenido de Diclofenaco sódico de los núcleos de los lotes evaluados

UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO			
Especificación	Nivel	Primer lote	Segundo lote
$L1 \leq 15$	INICO	9,88	3,76
	MEDIO	11,56	2,29
	FINAL	7,23	3,12

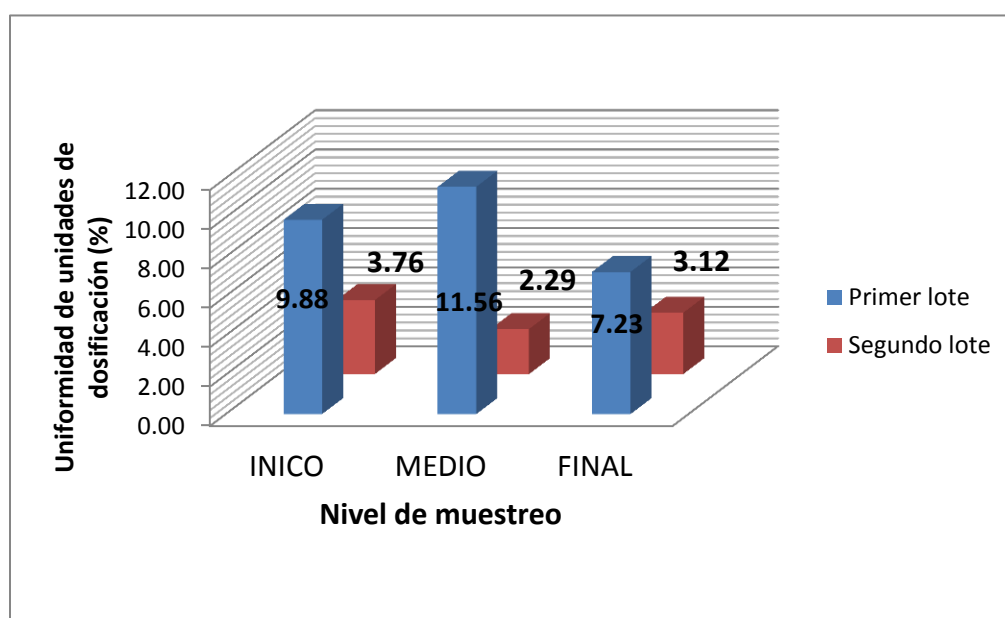


Figura 25. Comparación de uniformidad de contenido de Diclofenaco sódico

Tabla 33. Resultados de uniformidad de contenido de Paracetamol de los núcleos de los lotes evaluados

UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE PARACETAMOL			
Especificación	Nivel	Primer lote	Segundo lote
$L1 \leq 15$	INICO	1,853	1,737
	MEDIO	1,340	0,858
	FINAL	1,024	1,539

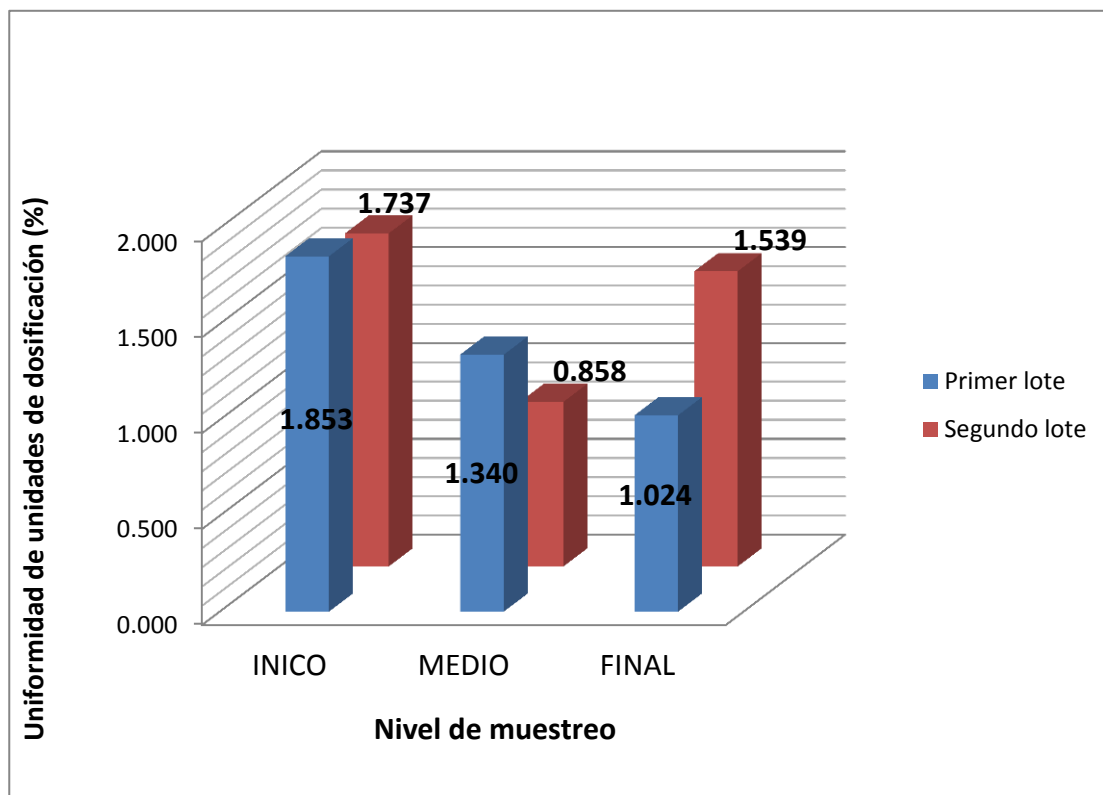


Figura 26: Comparación de uniformidad de contenido de Paracetamol

#### 4.4.9 Dosaje de principios activos

Tabla 34. Resultados de dosaje de Diclofenaco sódico de los núcleos de los lotes evaluados

DOSAJE DE DICLOFENACO SÓDICO			
Especificación	Nivel	Primer lote (mg/828 mg)	Segundo lote (mg/828 mg)
46,575 mg/828 mg de núcleo - 56,925 mg/ 828 mg de núcleo	INICO	52,665130	48,344010
	MEDIO	49,879720	49,816430
	FINAL	51,271090	50,553970
	<b>PROMEDIO</b>	<b>51,271980</b>	<b>49,571470</b>
	<b>% DSR</b>	<b>2,7163</b>	<b>2,2698</b>

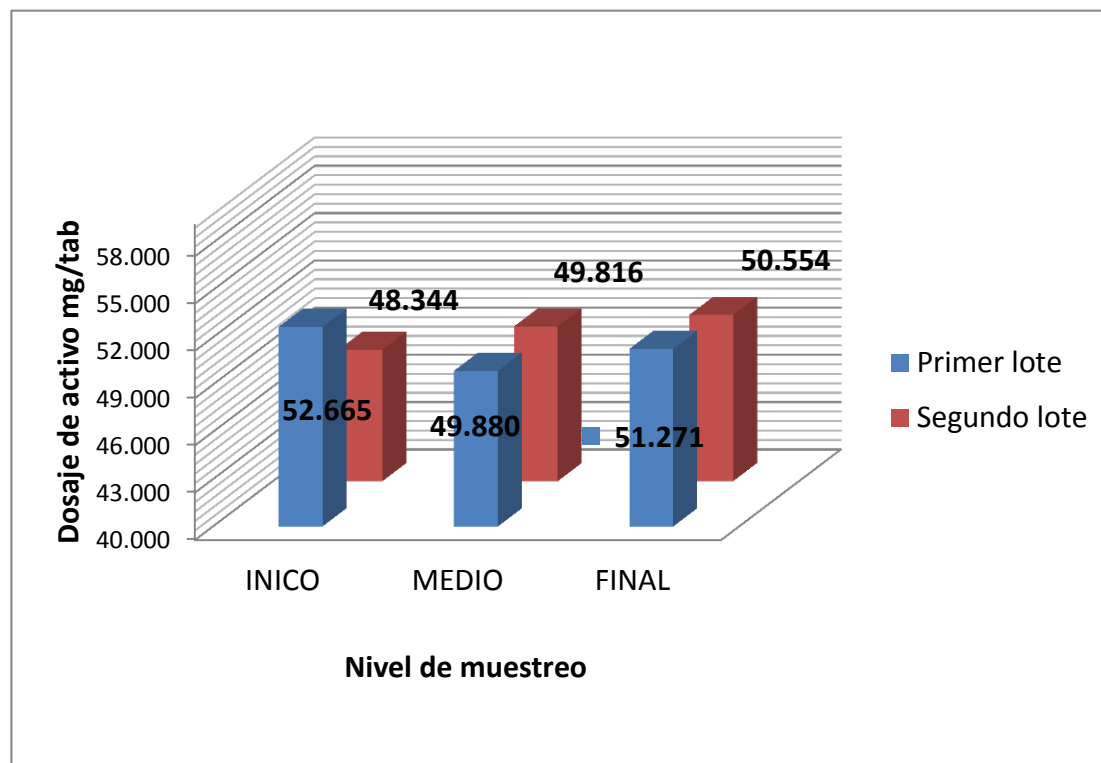


Figura 27. Comparación de dosaje de Diclofenaco sódico en los lotes evaluados

Tabla 35. Resultados de dosaje de Paracetamol de los núcleos de los lotes evaluados

DOSAJE DE PARACETAMOL			
Especificación	Nivel	Primer lote (mg/828 mg)	Segundo lote (mg/828 mg)
465,750 mg/828 mg de núcleo 569,250 mg/ 828 mg de núcleo	INICO	506,314320	495,832290
	MEDIO	507,350440	503,475980
	FINAL	485,146420	485,727450
	<b>PROMEDIO</b>	<b>499,603727</b>	<b>495,011907</b>
	<b>% DSR</b>	<b>2,5082</b>	<b>1,7985</b>

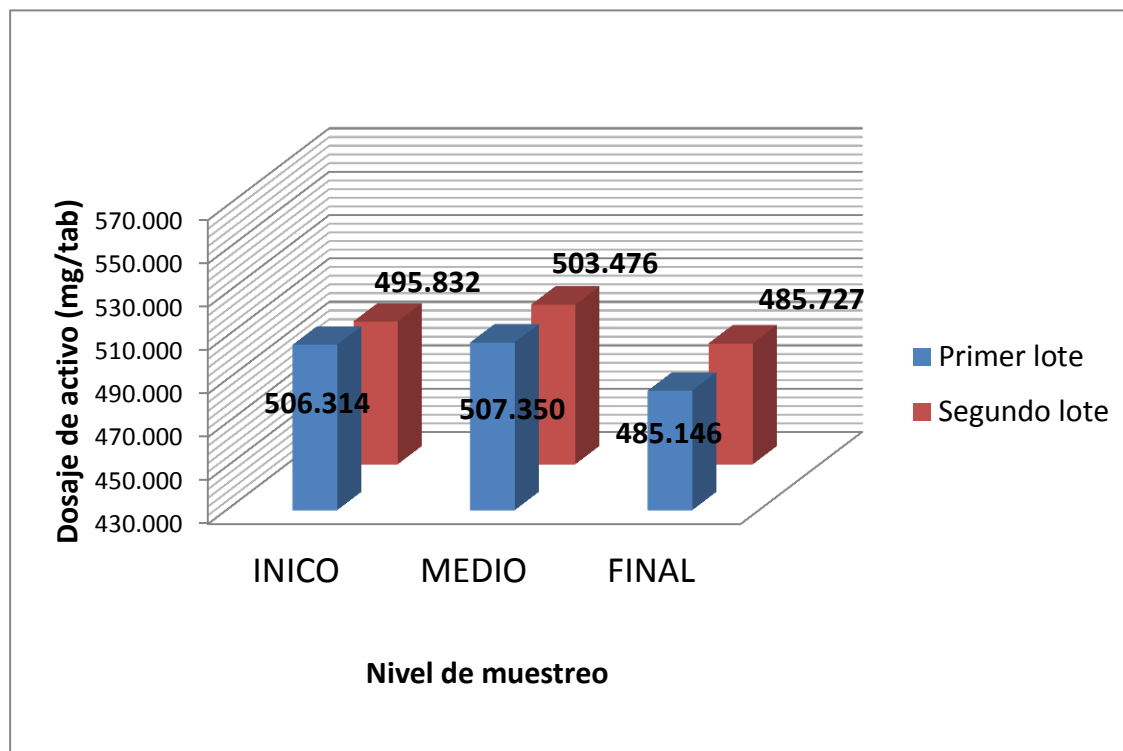


Figura 28. Comparación de dosaje de Paracetamol en los lotes evaluados.

## 4.5 Estudio de caracterización de tabletas recubiertas

### 4.5.1 Aspecto

Tabla 36. Resultados de aspecto de tabletas recubiertas de los lotes evaluados

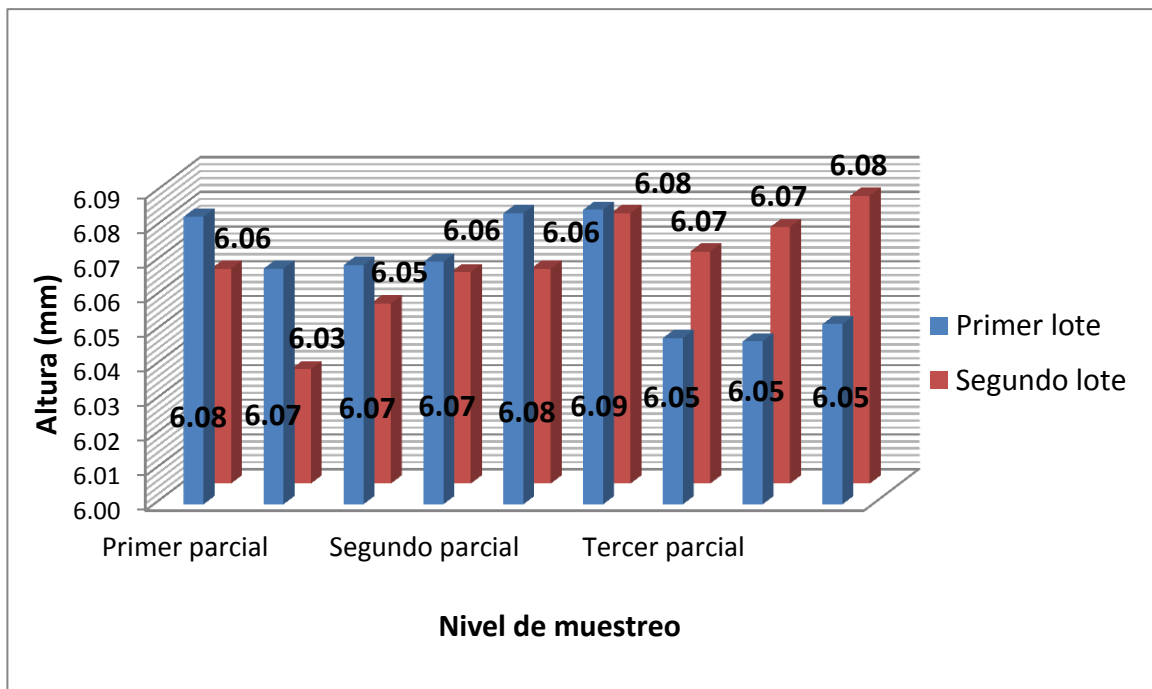
DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO	DICTAMEN
ASPECTO	Tabletas de forma de oblonga con recubierta de color anaranjado (con ligero moteado propio del colorante utilizado)	Primer lote	Primer parcial	Tabletas de forma de oblonga con recubierta de color anaranjado (con ligero moteado propio del colorante utilizado)	Conforme
			Segundo parcial		Conforme
			Tercer parcial		Conforme
		Segundo lote	Primer parcial	Tabletas de forma de oblonga con recubierta de color anaranjado (con ligero moteado propio del colorante utilizado)	Conforme
			Segundo parcial		Conforme
			Tercer parcial		Conforme



### 4.5.2 Dimensiones

**Tabla 37. Resultados de las dimensiones de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (mm)	DICTAMEN
ALTURA	5,70 - 6,10 mm	Primer lote	Primer parcial	6,08	Conforme
				6,07	Conforme
				6,07	Conforme
			Segundo parcial	6,07	Conforme
				6,08	Conforme
				6,09	Conforme
			Tercer parcial	6,05	Conforme
				6,05	Conforme
				6,05	Conforme
		Segundo lote	Primer parcial	6,06	Conforme
				6,03	Conforme
				6,05	Conforme
			Segundo parcial	6,06	Conforme
				6,06	Conforme
				6,08	Conforme
			Tercer parcial	6,07	Conforme
				6,07	Conforme
				6,08	Conforme

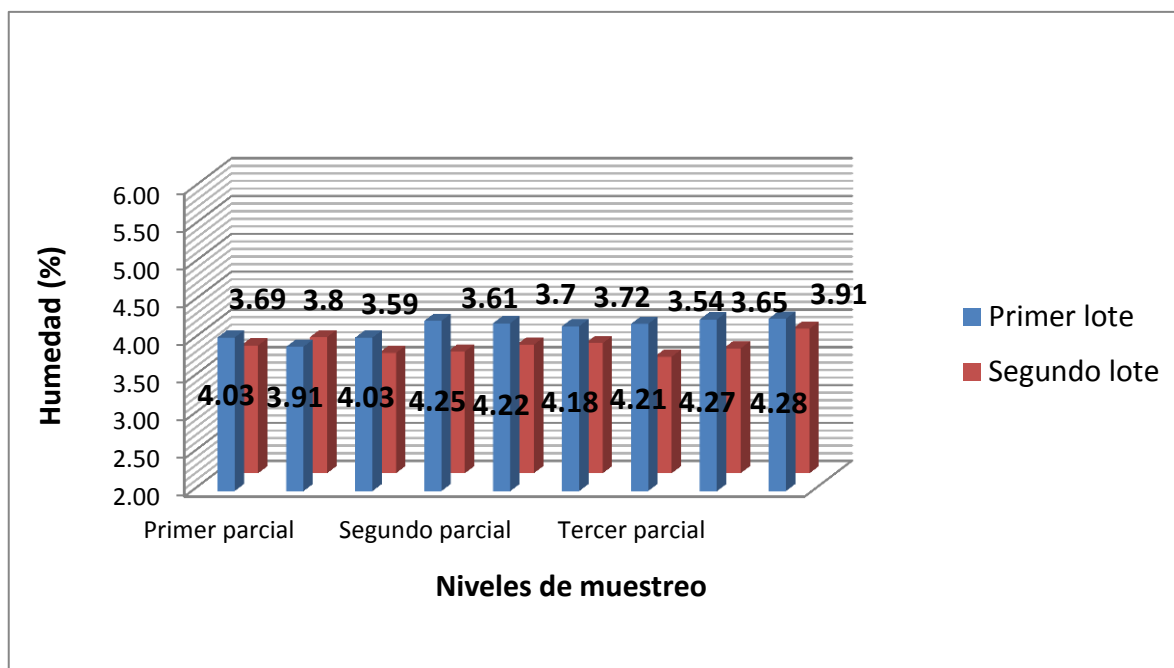


**Figura 29: Comparación de las dimensiones en los lotes evaluados**

### 4.5.3 Humedad

**Tabla 38. Resultados de humedad de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (%)	DICTAMEN
HUMEDAD	3,0% - 6,5%	Primer lote	Primer parcial	4,03	Conforme
				3,91	Conforme
				4,03	Conforme
			Segundo parcial	4,25	Conforme
				4,22	Conforme
				4,18	Conforme
			Tercer parcial	4,21	Conforme
				4,27	Conforme
				4,28	Conforme
		Segundo lote	Primer parcial	3,69	Conforme
				3,80	Conforme
				3,59	Conforme
			Segundo parcial	3,61	Conforme
				3,70	Conforme
				3,72	Conforme
			Tercer parcial	3,54	Conforme
				3,65	Conforme
				3,91	Conforme

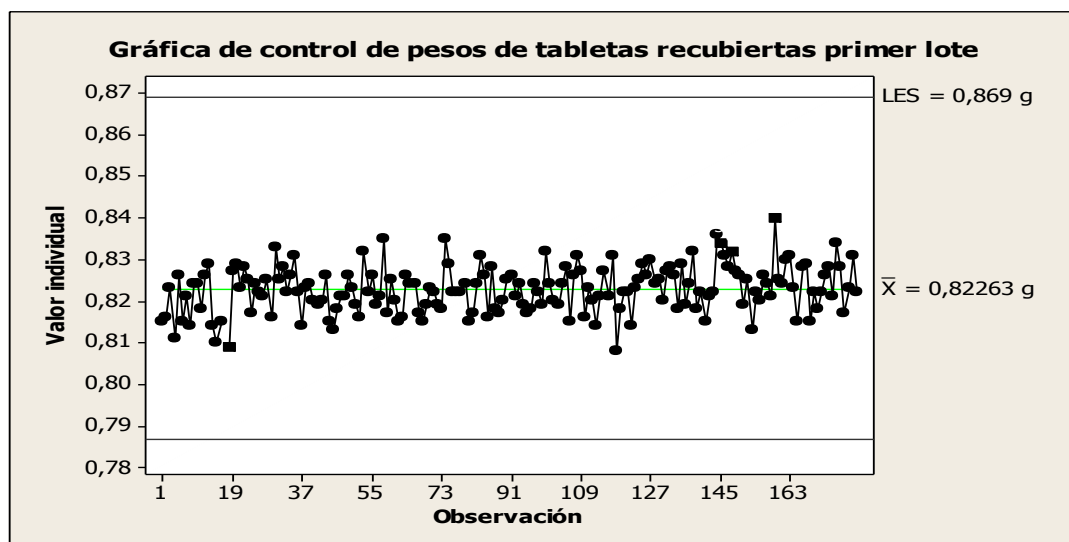


**Figura 30. Comparación de humedad en los lotes evaluados**

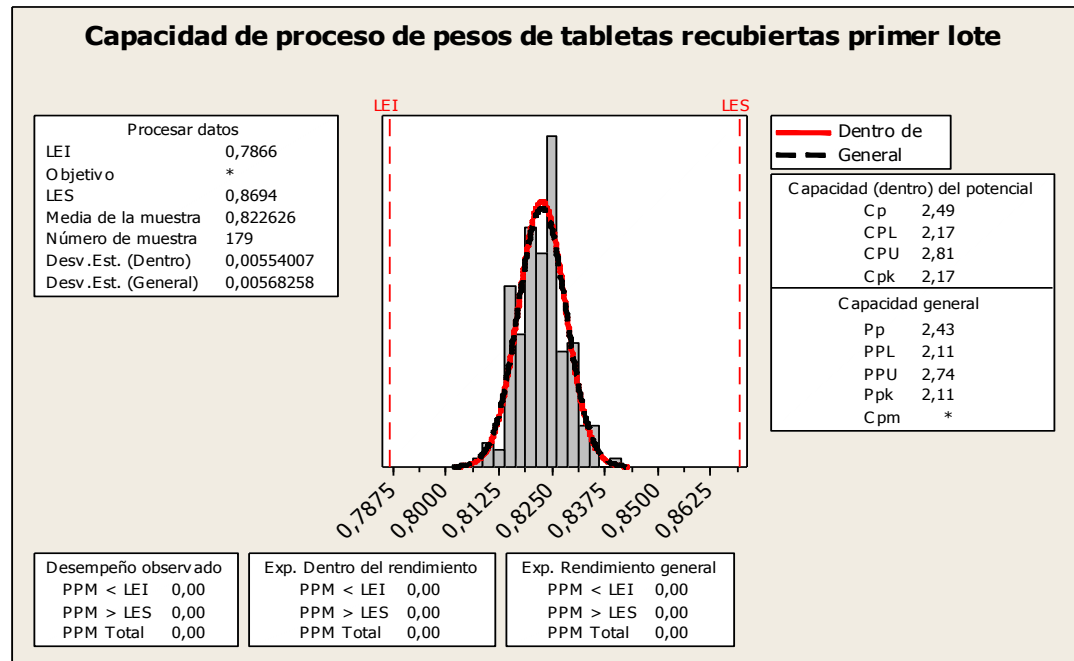
#### 4.5.4 Peso promedio

**Tabla 39. Resultados de pesos promedio de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**

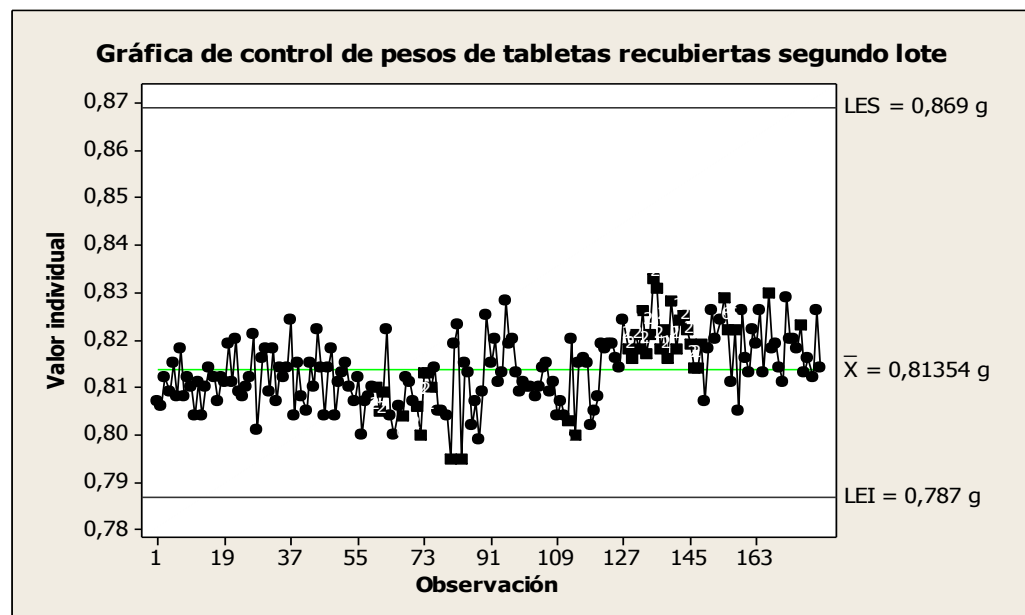
DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (mg/tab)	DICTAMEN
PESO PROMEDIO	828 mg/tab (786,6 - 869,4 mg/tab) 95% - 105%	Primer lote	Primer parcial	819,70	Conforme
				820,80	Conforme
				819,50	Conforme
			Segundo parcial	821,00	Conforme
				816,20	Conforme
				819,80	Conforme
			Tercer parcial	820,20	Conforme
				822,20	Conforme
				819,40	Conforme
		Segundo lote	Primer parcial	814,10	Conforme
				813,50	Conforme
				813,60	Conforme
			Segundo parcial	817,00	Conforme
				817,60	Conforme
				815,60	Conforme
			Tercer parcial	814,80	Conforme
				816,30	Conforme
				815,70	Conforme



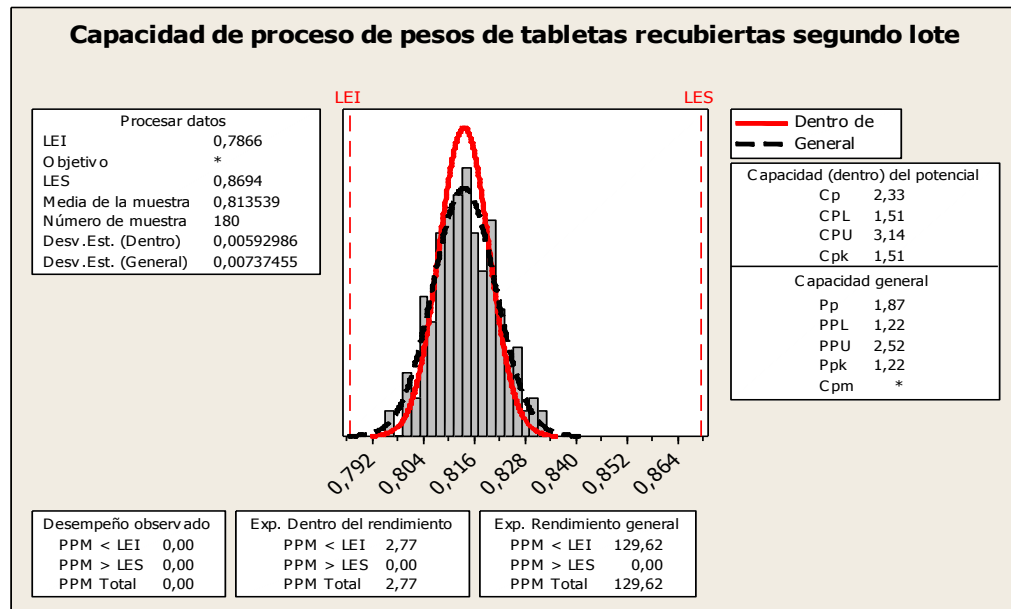
**Figura 31. Gráfica de control de los pesos promedio de las tabletas recubiertas – primer lote.** LES: límite de especificación superior;  $\bar{X}$ : promedio de medias; LEI: límite de especificación inferior.



**Figura 32. Capacidad de proceso de los pesos promedio de las tabletas recubiertas – primer lote. Resultado: Ppk= 2,11; proceso capaz**



**Figura 33. Gráfica de control de los pesos promedio de las tabletas recubiertas – segundo lote.** LES: límite de especificación superior; X: promedio de medias; LEI: límite de especificación inferior.



**Figura 34. Capacidad de proceso de los pesos promedio de las tabletas recubiertas – segundo lote. Resultado: Ppk= 1,22; proceso capaz**

#### 4.5.5 Dureza

**Tabla 40. Resultados de dureza de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (Kp)	DICTAMEN
DUREZA	Mayor a 4 Kp	Primer lote	Primer parcial	22,70	Conforme
				22,90	Conforme
				23,00	Conforme
			Segundo parcial	23,10	Conforme
				24,30	Conforme
				23,80	Conforme
			Tercer parcial	24,00	Conforme
				24,30	Conforme
				24,30	Conforme
		Segundo lote	Primer parcial	19,80	Conforme
				20,00	Conforme
				19,80	Conforme
			Segundo parcial	20,50	Conforme
				20,20	Conforme
				20,10	Conforme
			Tercer parcial	20,30	Conforme
				19,60	Conforme
				20,70	Conforme

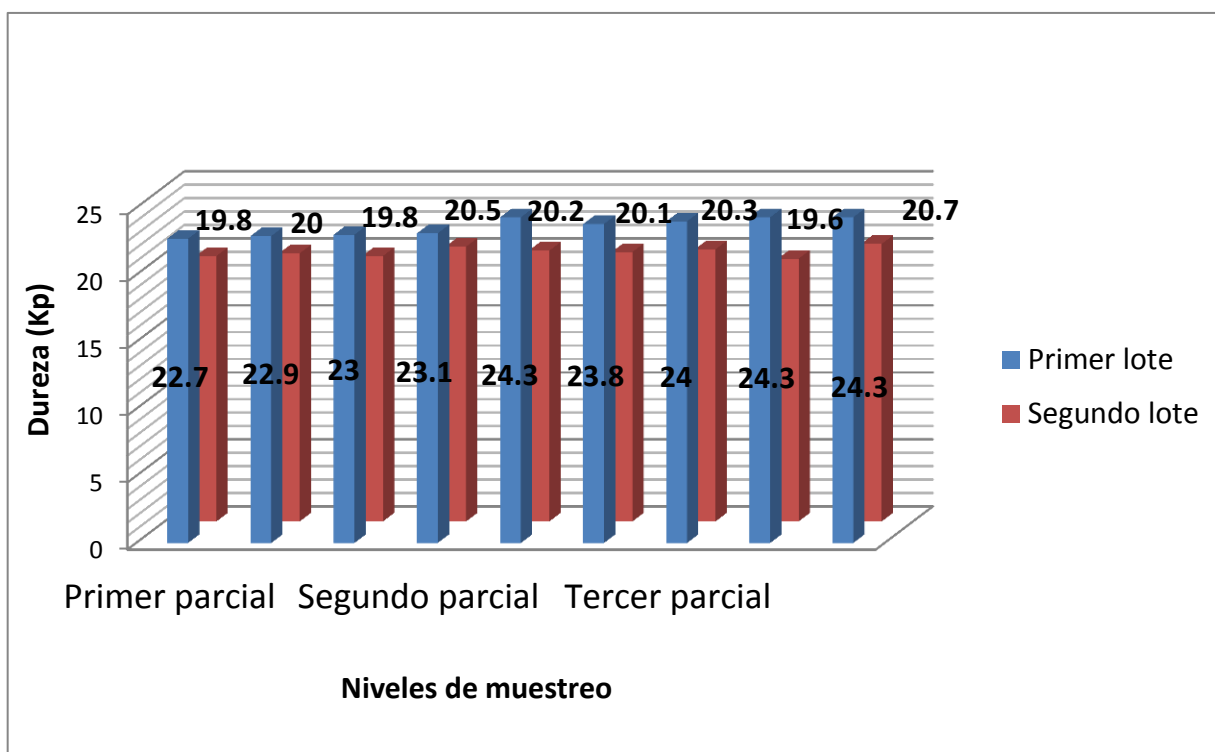


Figura 35. Comparación de dureza de tabletas recubiertas en los lotes evaluados

#### 4.5.6 Friabilidad

Tabla 41. Resultados de friabilidad de tabletas recubiertas de los lotes evaluados

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO (%)	DICTAMEN
FRIABILIDAD	Máximo 1%	Primer lote	Primer parcial	0,01	Conforme
				0,02	Conforme
				0,00	Conforme
			Segundo parcial	0,01	Conforme
				0,00	Conforme
				0,04	Conforme
			Tercer parcial	0,01	Conforme
				0,02	Conforme
				0,01	Conforme
		Segundo lote	Primer parcial	0,04	Conforme
				0,02	Conforme
				0,04	Conforme
			Segundo parcial	0,01	Conforme
				0,00	Conforme
				0,00	Conforme
			Tercer parcial	0,01	Conforme
				0,00	Conforme
				0,00	Conforme

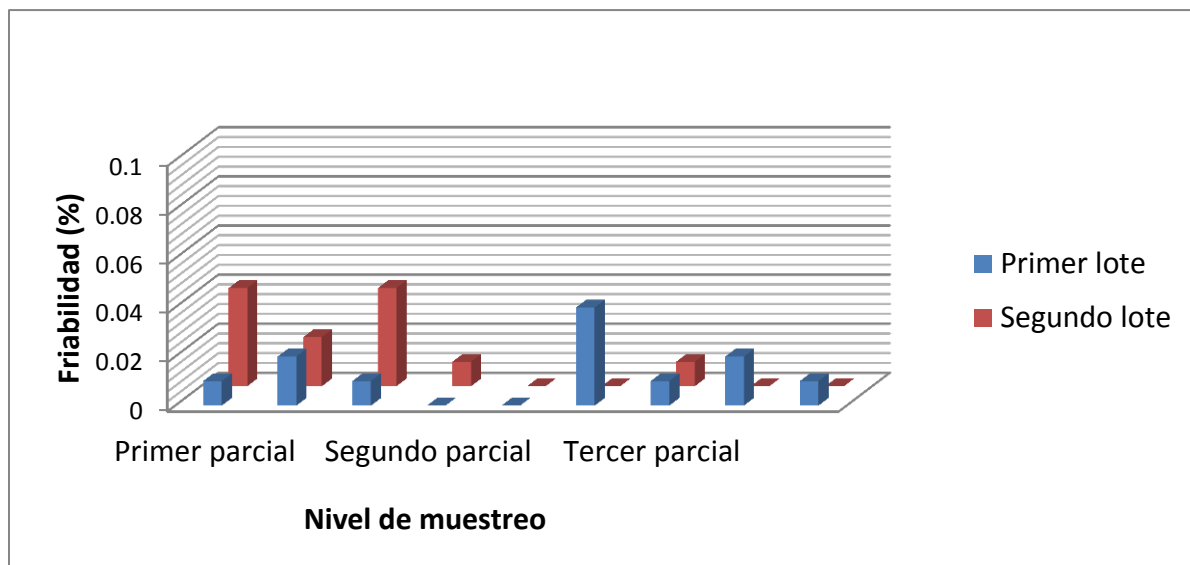


Figura 36. Comparación de friabilidad de tabletas recubiertas en los lotes evaluados

#### 4.5.7 Desintegración

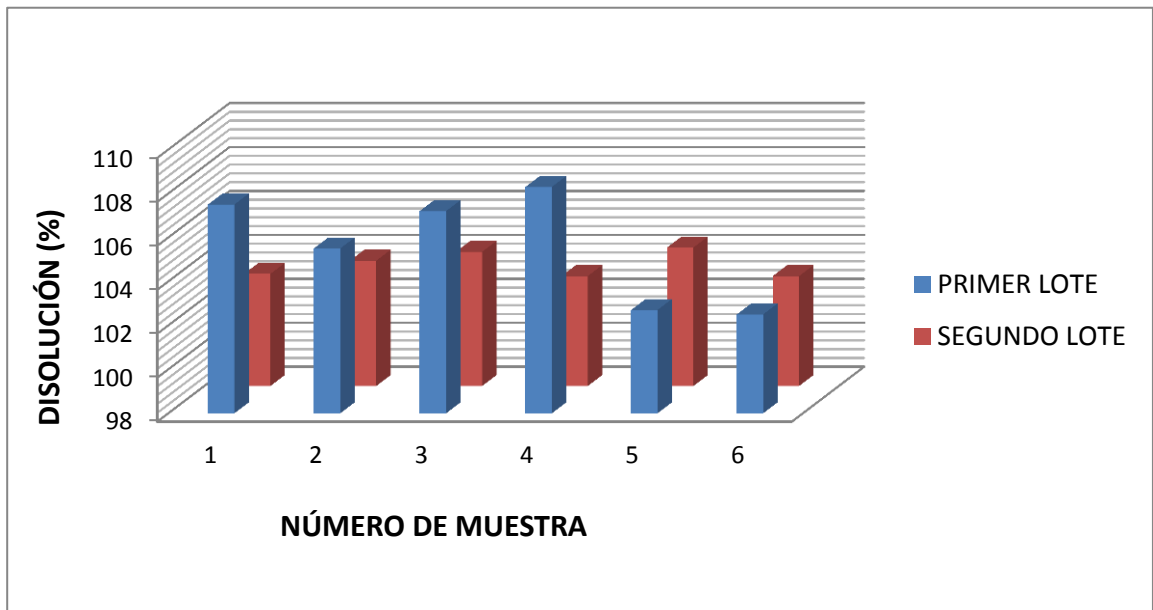
Tabla 42. Resultados de desintegración de tabletas recubiertas de los lotes evaluados

DESCRIPCIÓN	ESPECIFICACIÓN	LOTE	NIVEL	RESULTADO	DICTAMEN
DESINTEGRACIÓN	Máximo 30 minutos	Primer lote	Primer parcial	12 min (2 tab)	Conforme
				13 min (4 tab)	Conforme
				13 min (6 tab)	Conforme
			Segundo parcial	13 min (1 tab)	Conforme
				14 min (5 tab)	Conforme
				13 min (6 tab)	Conforme
			Tercer parcial	11 min (6 tab)	Conforme
				12 min (6 tab)	Conforme
				12 min (4 tab)	Conforme
			Segundo lote	13 min (2 tab)	Conforme
			Primer parcial	13 min (6 tab)	Conforme
				12 min (1 tab)	Conforme
				14 min (5 tab)	Conforme
		Segundo lote	Primer parcial	10 min (4 tab)	Conforme
				12 min (2 tab)	Conforme
				12 min (6 tab)	Conforme
			Segundo parcial	11 min (3 tab)	Conforme
				12 min (3 tab)	Conforme
				10 min (2 tab)	Conforme
			Tercer parcial	12 min (4 tab)	Conforme
				12 min (2 tab)	Conforme
				13 min (3 tab)	Conforme
			Segundo lote	14 min (1 tab)	Conforme
				12 min (3 tab)	Conforme
				13 min (3 tab)	Conforme
		Segundo lote	Tercer parcial	14 min (6 tab)	Conforme
				3 min (4 tab)	Conforme
				14 min (2 tab)	Conforme
			Segundo lote	13 min (2 tab)	Conforme
				14 min (2 tab)	Conforme
				15 min (2 tab)	Conforme

#### 4.5.8 Disolución

**Tabla 43. Resultados de disolución de Diclofenaco sódico de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**

DISOLUCIÓN DE DICLOFENACO		
ESPECIFICACIÓN	PRIMER LOTE (%)	SEGUNDO LOTE (%)
No menos del 80% en 60 minutos	107,5	103,1
	105,5	103,7
	107,2	104,1
	108,3	103
	102,7	104,3
	102,5	103
<b>PROMEDIO</b>	<b>105,617</b>	<b>103,533</b>

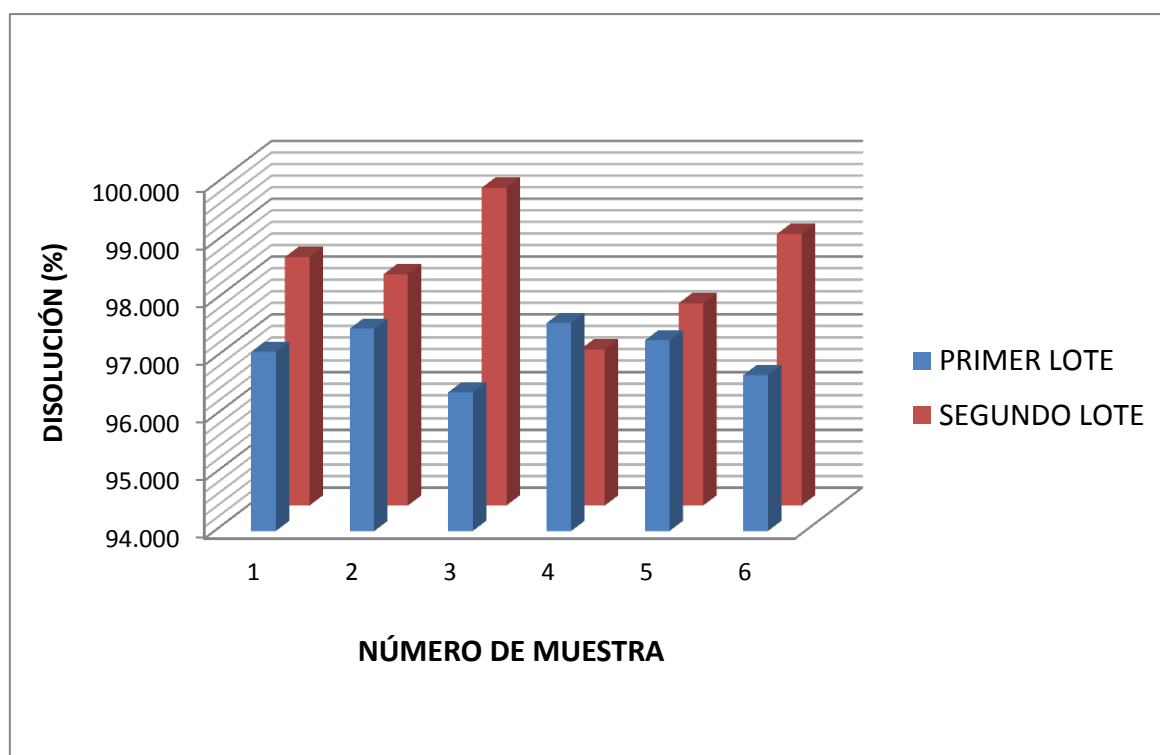


**Figura 37. Comparación de disolución de tabletas recubiertas de tabletas recubiertas en los lotes evaluados.**



**Tabla 44. Resultados de disolución de Paracetamol de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**

DISOLUCIÓN DE PARACETAMOL		
ESPECIFICACIÓN	PRIMER LOTE (%)	SEGUNDO LOTE (%)
<b>No menos del 80% en 30 minutos</b>	97,100	98,300
	97,500	98,000
	96,400	99,500
	97,600	96,700
	97,300	97,500
	96,700	98,700
<b>PROMEDIO</b>	<b>97,100</b>	<b>98,117</b>



**Figura 38. Comparación de disolución de tabletas recubiertas de tabletas recubiertas en los lotes evaluados**

#### 4.5.9 Uniformidad de contenido

Tabla 45. Resultados de Uniformidad de contenido de Diclofenaco sódico de tabletas recubiertas de los lotes evaluados

UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO			
Especificación	Nivel	Primer lote	Segundo lote
$L1 \leq 15$	PRIMER PARCIAL	9,60	5,45
	SEGUNDO PARCIAL	9,40	5,85
	TERCER PARCIAL	5,63	4,52
	PROMEDIO	8,210000	5,273333

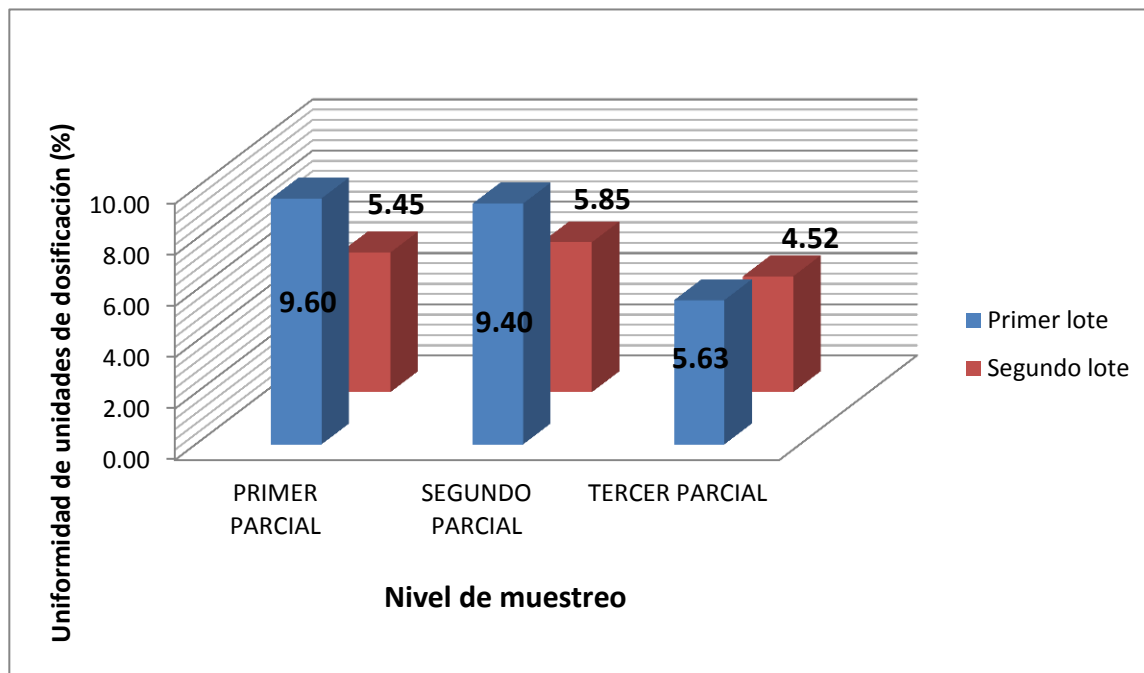
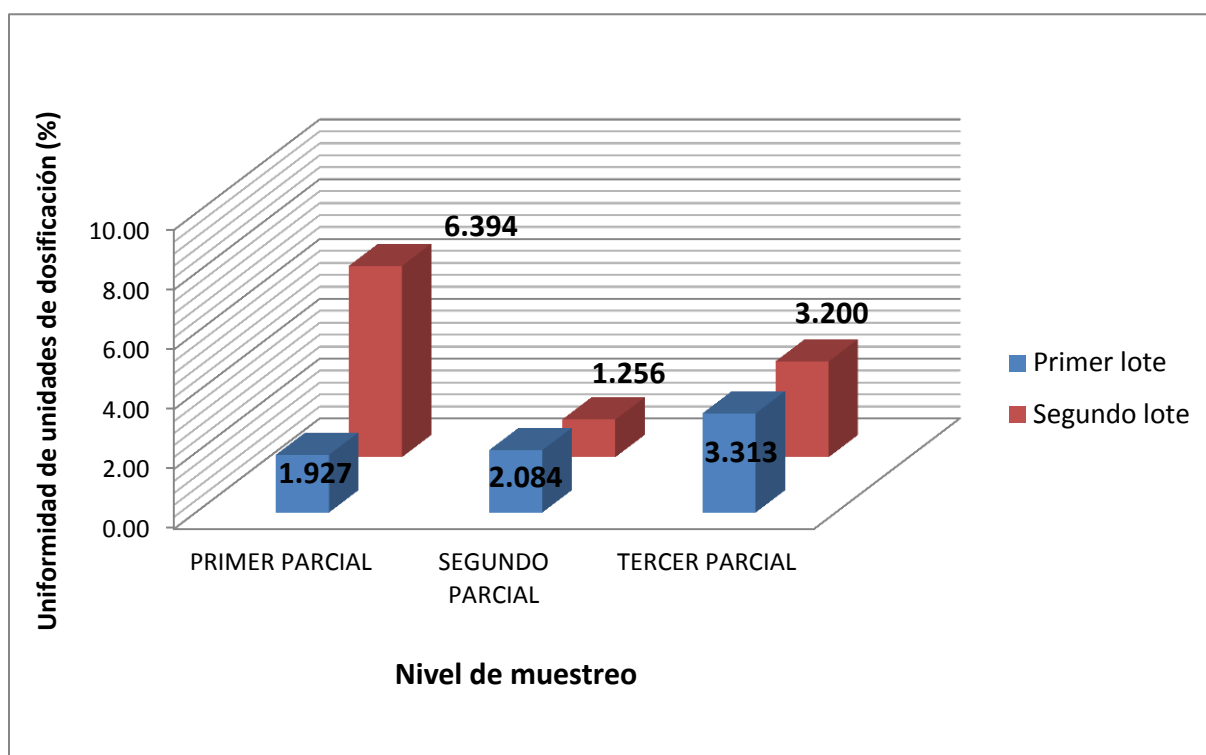


Figura 39. Comparación de uniformidad de contenido de tabletas recubiertas de tabletas recubiertas en los lotes evaluados

**Tabla 46. Resultados de Uniformidad de contenido de Paracetamol de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**

UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN DE PARACETAMOL			
Especificación	Nivel	Primer lote	Segundo lote
$L1 \leq 15$	PRIMER PARCIAL	1,927	6,394
	SEGUNDO PARCIAL	2,084	1,256
	TERCER PARCIAL	3,313	3,200



**Figura 40: Comparación de uniformidad de contenido de tabletas recubiertas de tabletas recubiertas en los lotes evaluados**

#### 4.5.10 Dosaje de principios activos

Tabla 47. Resultados de dosaje de Diclofenaco sódico de tabletas recubiertas primer lote

DOSAJE DE DICLOFENACO SÓDICO PRIMER LOTE				
Especificación	Nivel	Primer parcial (mg/tab.)	Segundo parcial (mg/tab.)	Tercer parcial (mg/tab.)
50 mg/ tab. (45 – 55 mg/tab.) 90% -110%	SUPERIOR	51,271530	51,796500	53,544810
	MEDIO	51,478080	53,198040	52,350910
	INFERIOR	51,087450	51,313750	52,609020
	<b>PROMEDIO</b>	<b>51,279020</b>	<b>52,102763</b>	<b>52,834913</b>
	<b>% DSR</b>	<b>0,3811</b>	<b>1,8785</b>	<b>1,1890</b>

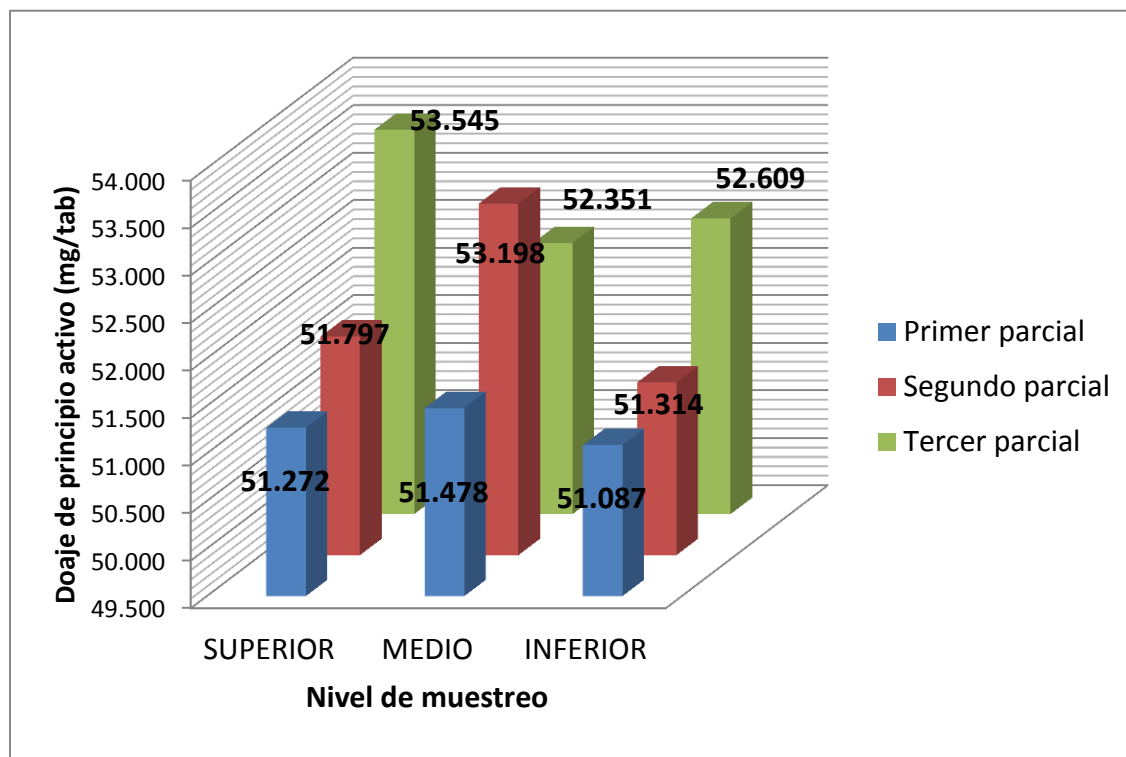
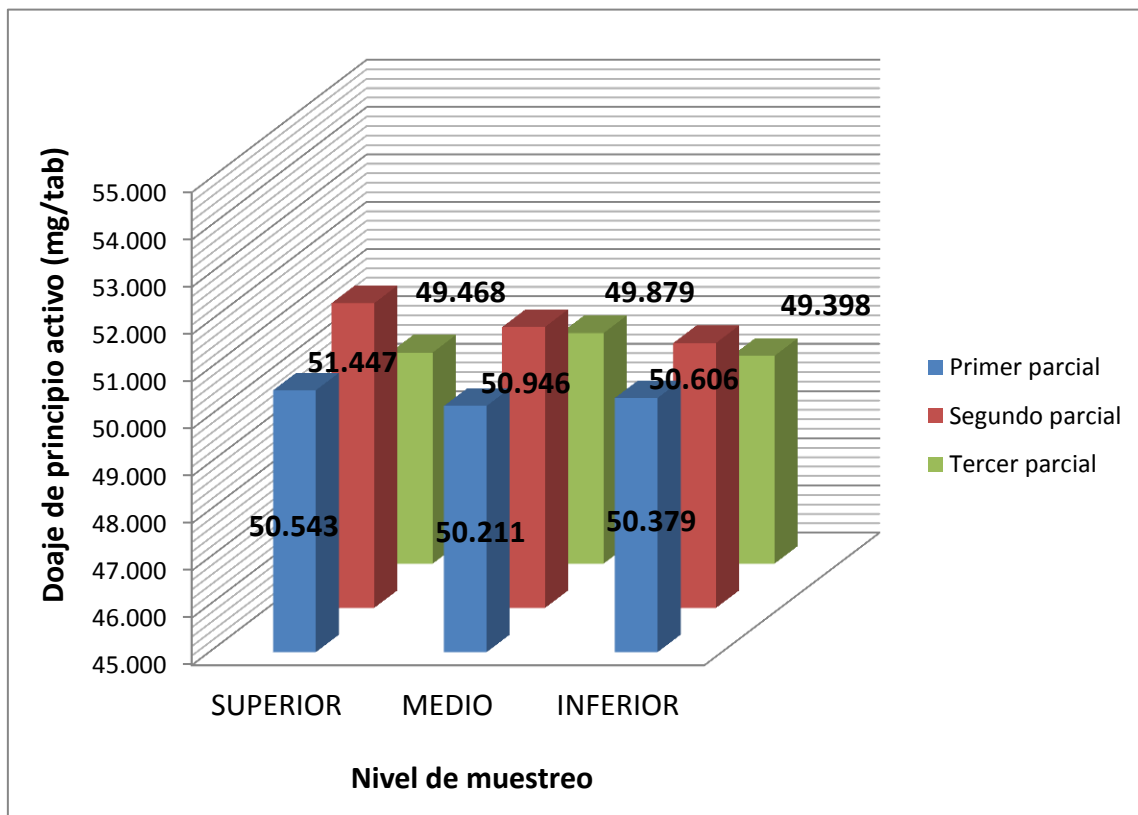


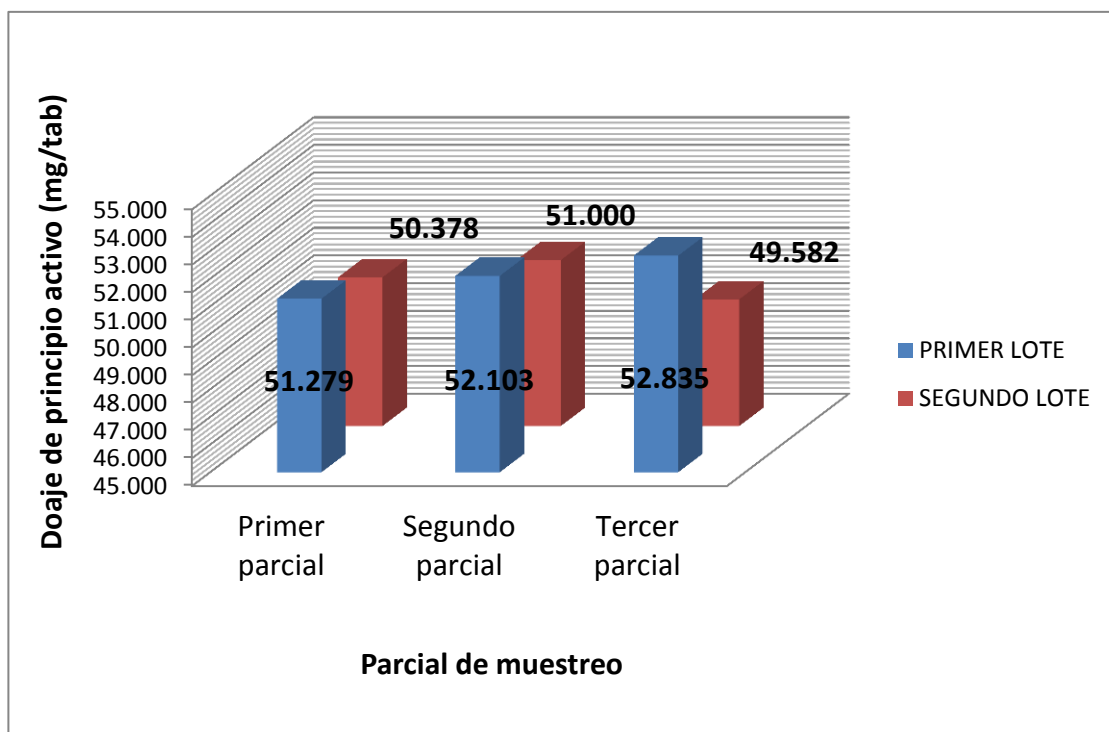
Figura 41. Comparación de dosaje de Diclofenaco sódico de tabletas recubiertas primer lote.

**Tabla 48. Resultados de dosaje de Diclofenaco sódico de tabletas recubiertas segundo lote**

DOSAJE DE DICLOFENACO SÓDICO SEGUNDO LOTE				
Especificación	Nivel	Primer parcial (mg/tab.)	Segundo parcial (mg/tab.)	Tercer parcial (mg/tab.)
50 mg/ tab. (45 – 55 mg/tab.) 90% -110%	SUPERIOR	50,543130	51,447080	49,468390
	MEDIO	50,211410	50,946340	49,879270
	INFERIOR	50,379440	50,606030	49,398490
	<b>PROMEDIO</b>	<b>50,377993</b>	<b>50,999817</b>	<b>49,582050</b>
	<b>% DSR</b>	<b>0,3292</b>	<b>0,8295</b>	<b>0,5239</b>



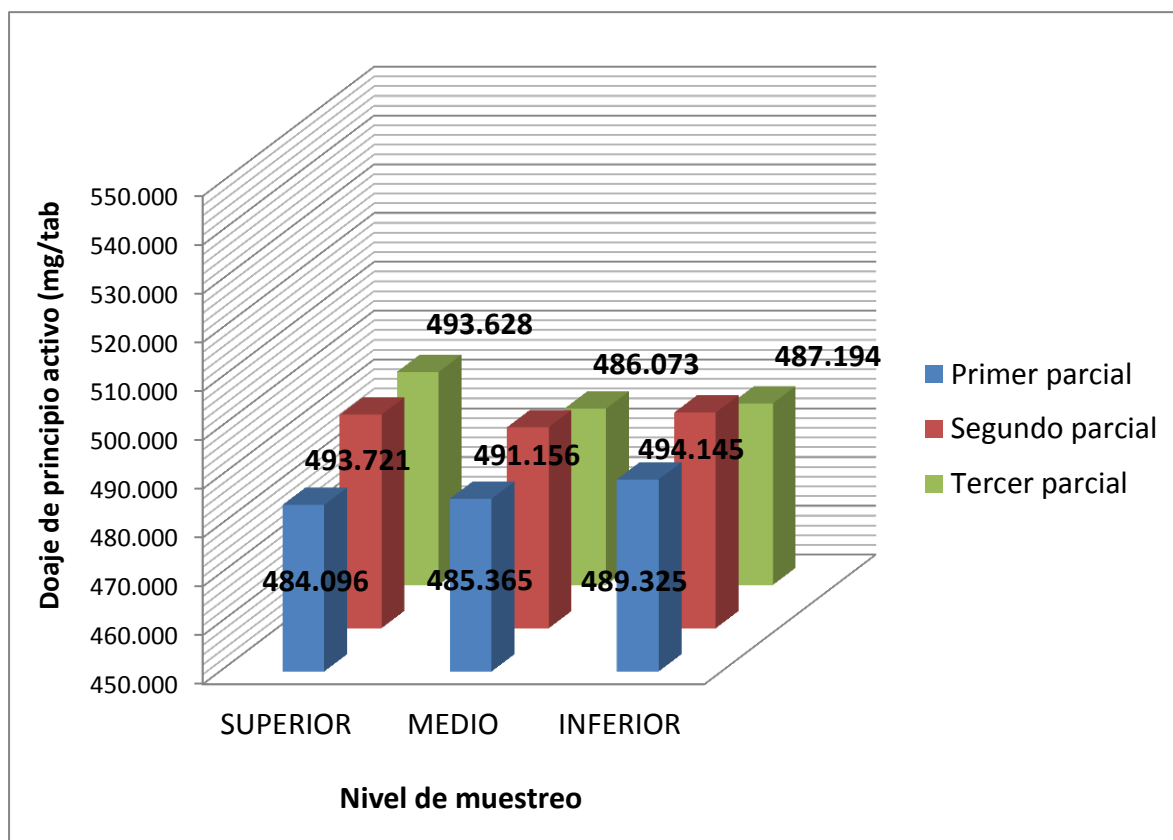
**Figura 42. Comparación de dosaje de Diclofenaco sódico de tabletas recubiertas segundo lote.**



**Figura 43. Comparación de dosaje de diclofenaco sódico de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**

**Tabla 49. Resultados de dosaje de Paracetamol de tabletas recubiertas primer lote**

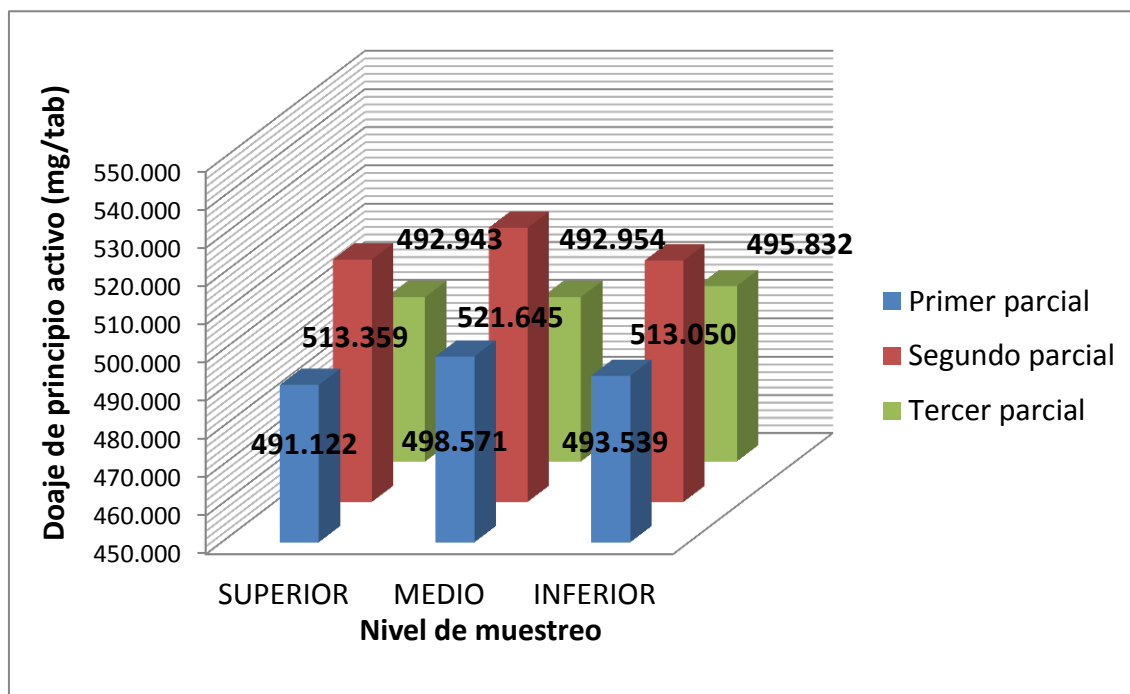
DOSAJE DE PARACETAMOL PRIMER LOTE				
Especificación	Nivel	Primer parcial (mg/tab.)	Segundo parcial (mg/tab.)	Tercer parcial (mg/tab.)
500 mg/ tab. (450 – 550 mg/tab.) 90% -110%	SUPERIOR	484,095740	493,721400	493,628300
	MEDIO	485,365060	491,155790	486,073050
	INFERIOR	489,325260	494,145320	487,193630
	PROMEDIO	486,262020	493,007503	488,964993
	% DSR	0,5610	0,3281	0,8338



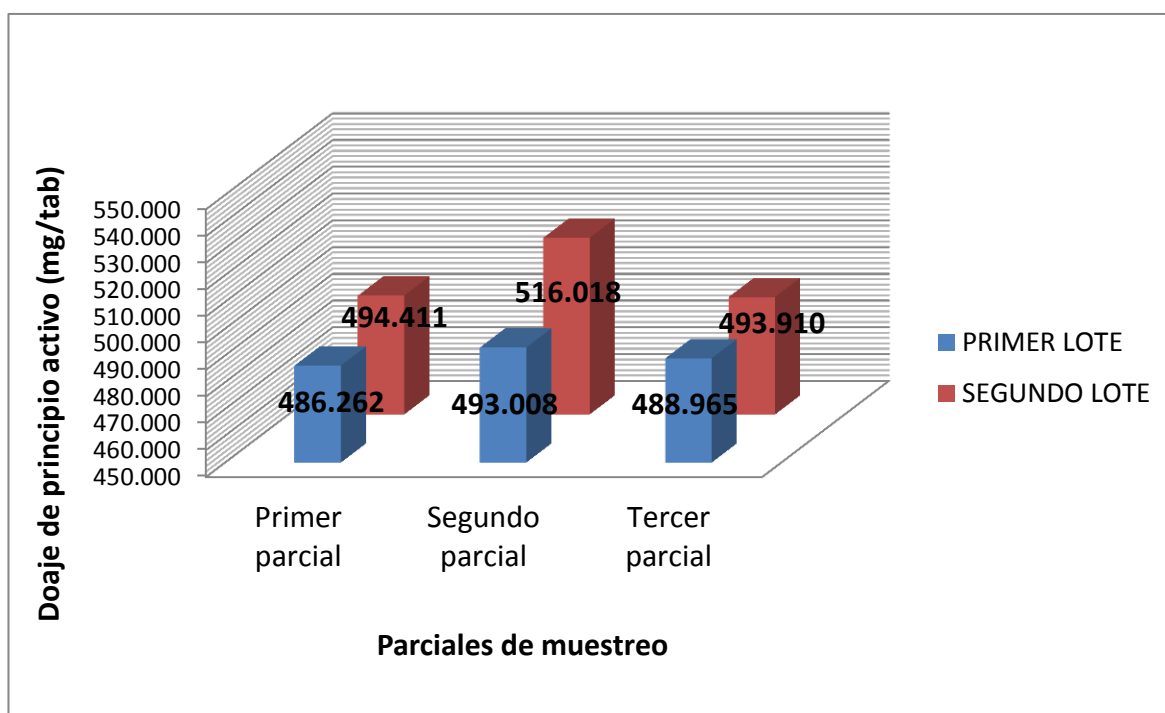
**Figura 44. Comparación de dosaje de paracetamol de tabletas recubiertas – primer lote**

**Tabla 50. Resultados de dosaje de Paracetamol de tabletas recubiertas segundo lote**

DOSAJE DE PARACETAMOL SEGUNDO LOTE				
Especificación	Nivel	Primer parcial (mg/tab.)	Segundo parcial (mg/tab.)	Tercer parcial (mg/tab.)
500 mg/ tab. (450 – 550 mg/tab.) 90% -110%	SUPERIOR	491,122000	513,358630	492,943020
	MEDIO	498,571380	521,644850	492,953890
	INFERIOR	493,539040	513,050270	495,832340
	PROMEDIO	494,410807	516,017917	493,909750
	% DSR	0,7687	0,9448	0,3371



**Figura 45. Comparación de dosaje de Paracetamol de tabletas recubiertas – segundo lote.**



**Figura 46. Comparación de dosaje de Paracetamol de tabletas recubiertas de los lotes evaluados**



## 4.6 Estudio de pruebas microbiológicas

### 4.6.1 Mezcla final de granulado

Tabla 51. Resultados microbiológicos del granulado

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Recuento total de microorganismos aerobios	$< 10^3$ UFC/g	$< 10$ UFC/g
Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	$< 10^2$ UFC/g	$< 10$ UFC/g
<i>Salmonella spp</i>	AUSENCIA/10 g	AUSENCIA/10 g
<i>Staphylococcus a.</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g
<i>Pseudomonas a.</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g

### 4.6.2 Compresión

Tabla 52. Resultados microbiológicos de los núcleos

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Recuento total de microorganismos aerobios	$< 10^3$ UFC/g	$< 10$ UFC/g
Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	$< 10^2$ UFC/g	$< 10$ UFC/g
<i>Salmonella spp</i>	AUSENCIA/10 g	AUSENCIA/10 g
<i>Staphylococcus a.</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g
<i>Pseudomonas a.</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g

#### 4.6.3 Recubierta

Tabla 53. Resultados microbiológicos de tabletas recubiertas

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Recuento total de microorganismos aerobios	$< 10^3$ UFC/g	$< 10$ UFC/g
Recuento Total Combinado de Hongos Filamentosos y Levaduras	$< 10^2$ UFC/g	$< 10$ UFC/g
<i>Salmonella spp</i>	AUSENCIA/10 g	AUSENCIA/10 g
<i>Staphylococcus a.</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g
<i>Pseudomonas a.</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g
<i>Escherichia coli</i>	AUSENCIA/g	AUSENCIA/g

## 4.7 Estudios de estabilidad

**Tabla 54. Resultados de estabilidad de tabletas recubiertas**

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	INICIO	TIEMPO				
			3 MESES	6 MESES		9 MESES	
			25°C +60% HR	25°C +60% HR	30°C +75% HR	25°C +60% HR	30°C +75% HR
Peso promedio	828mg/tab + 5%	820,15	820,70	819,70	823,90	820,90	822,80
<b>Dosaje</b>							
Diclofenaco sódico	50 mg/tab	51,30	52,40	52,70	50,70	52,40	52,10
	90 - 110%	102,60	104,80	105,40	101,40	104,80	104,20
Paracetamol	500 mg/tab	491,80	479,10	484,90	495,90	493,20	492,00
	90 - 110%	98,36	95,82	96,98	99,18	98,64	98,40
<b>Disolución</b>	No menos 80% (Q), en 60 minutos	107,50	100,60	102,90	107,00	103,50	102,20
Diclofenaco sódico		105,50	101,00	104,90	101,80	106,70	105,50
		107,20	100,10	101,00	100,80	106,10	99,40
		108,30	105,90	109,00	105,70	103,30	103,00
		102,70	103,60	102,10	103,70	105,90	102,40
		102,50	99,70	100,00	102,80	96,10	100,70
Disolución promedio		105,62	101,82	103,32	103,63	103,60	102,20
<b>Disolución</b>	No menos 80% (Q), en 30 minutos	97,10	101,30	97,60	95,20	100,80	99,80
Paracetamol		97,50	100,10	100,20	97,20	93,30	98,20
		96,40	100,60	99,30	98,10	98,50	96,70
		97,60	101,30	96,40	96,60	100,50	93,80
		97,30	102,20	99,00	97,10	99,00	93,00
		96,70	98,60	99,00	98,10	97,80	95,80
Disolución promedio		97,10	100,68	98,58	97,05	98,32	96,22

#### 4.8 Impacto económico y ahorro de tiempo

Tabla 55. Comparación de tiempos del estudio de transferencia

Producto	Peso de granel (kg)	Tamaño de lote (tab)	Equipos						Ahorro aplicando nueva tecnología	
			Tecnología convencional	H - H	H – M	Nueva tecnología	H – H	H -M	H-H (%)	H-M (%)
Paracetamol 500 mg + Diclofenaco 50 mg	165,6	200 000	Amasador planetario	45,76	39,37	Amasador de alto corte	20,28	17,78	55,7	54,8
			Secador estático			Secador de lecho fluido				
			Tableteadora Manesty express			Tableteadora de alta velocidad				
			Bombo abierto de recubierta			Recubridora de bombo cerrado				
H – H: Horas hombre H – M: Horas máquina										

Tabla 56. Comparación de tiempo por incremento de tamaño de lote

Ahorro aplicando nueva tecnología	H - M (%)	34,33			
	H - H (%)	42,28			
Nuevo tamaño de lote (4000 000 tab)	H - M	29,86			
	H - H	85,31			
Tamaño de lote original (200 000 tab)	H - M	22,81			
	H - H	73,90			
Equipos		Amasador de alto corte	Secador de lecho fluido	Tableteadora de alta velocidad	Recubridora de bombo cerrado
Producto	Paracetamol 500 mg + Diclofenaco 50 mg				
		H - H: Horas hombre H - M: Horas máquina			

Tabla 57. Ahorro anual por el estudio realizado

Producto	Proyectado Anual	Tecnología Convencional		Nueva Tecnología		Ahorro anual (sin incremento de tamaño de lote)		Ahorro anual en horas (con incremento de tamaño de lote)	
		H-H	H-M	H-H	H-M	H-H	H-M	H-H	H-M
Paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg Tabletas	20 lotes	815,2	747,4	361,6	331,6	453,6	415,8	453,6	415,8

## V. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, se observa que la transferencia tecnológica contribuye significativamente a la mejora de los procesos de manufactura (granulación, compresión y recubrimiento) del producto evaluado; evidenciándose en el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas (pruebas físicas, fisicoquímicas y microbiológicas), obteniendo resultados semejantes a los lotes fabricados en los equipos convencionales. Asimismo, la mejora tecnológica asociado al incremento de tamaño de lote impacta positivamente en la productividad de los procesos farmacéuticos, optimizando: tiempos, horas máquina, horas hombre y análisis de producto; lo que genera una ventaja competitiva para los laboratorios ya que se reduce el costo de manufactura y se logra una mejor respuesta productiva frente a las necesidades del mercado.

Los equipos empleados en la transferencia tecnológica poseen parámetros de medición automatizados los que se describen en las tablas N° 3, 4, 5 y 6. El control y medición de estos parámetros a diferencia de los equipos convencionales contribuyen a la estandarización y reproducibilidad del proceso de manufactura para la obtención y cumplimiento de los atributos de calidad del producto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), mediante la *guía de transferencia tecnológica en la industria farmacéutica*, define a la transferencia tecnológica como "un procedimiento lógico que controla la transferencia de cualquier proceso, junto con su documentación y experiencia profesional entre el desarrollo y la producción, o entre los sitios de fabricación". Se trata de un procedimiento sistemático que se sigue con el fin de transmitir los conocimientos y la experiencia adquiridos durante el proceso <sup>(10)</sup>; siguiendo esa línea, en el presente estudio se estableció la secuencia del proceso de manufactura empleando nueva tecnología, los mismos que se encuentran detallados en la figuras N° 1 y 2.

Los resultados obtenidos en la evaluación del desempeño de los equipos: amasador de alta velocidad, granulador de lecho fluido, tableteadora rotativa y recubridora de

bombo cerrado; en las etapas de granulación, compresión y recubrimiento del producto paracetamol 500 mg + diclofenaco 50 mg tabletas recubiertas, fueron conformes al diseño establecido.

Los parámetros de amasado (amasador de alta velocidad): velocidad de la cuchilla, velocidad de la paleta, velocidad de ingreso de la solución granuladora y tiempo de amasado se controlan de manera automatizada; el control de estos parámetros en el presente estudio, bajo el diseño establecido, nos ayuda a obtener un granulado con características físicas adecuadas (aspecto y tamaño de partículas); en contraste al amasado realizado en el equipo convencional (amasador planetario), donde no se tiene un control automatizado de los parámetros mencionados anteriormente.

En el granulador de lecho fluido, los parámetros operativos: temperatura de aire de ingreso, temperatura del lecho de secado, velocidad de ingreso del aire y tiempo de secado de secado se controlan de manera automatizada; el control de estos parámetros nos ayuda a obtener un granulado con características físicas adecuadas (aspecto, humedad y tamaño de partículas); a diferencia del secado realizado en la estufa estática.

La etapa de compresión, realizada en la tableteadora rotativa de alta velocidad, presenta los siguientes parámetros: presión de tonelaje, dureza, llenado de matriz, precompresión y velocidad de compresión, que se controlan de manera automatizada; el control de estos parámetros nos ayuda a obtener tabletas que cumplen los criterios de calidad previamente establecidos (aspecto, friabilidad, peso, dureza, desintegración y dimensiones), esto difiere a la compresión realizada en la tableteadora convencional donde no se tiene un control automatizado de los parámetros.

En la etapa de recubrimiento, realizada en la recubridora de bombo cerrado, los siguientes parámetros se controlan de manera automatizada: velocidad de bombo, velocidad de ingreso de la suspensión de recubrimiento, temperatura de recubierta,

velocidad de aire de ingreso, temperatura de secado y distancia de pistolas; el control de estos parámetros nos ayuda a obtener tabletas recubiertas que cumplen con los criterios de calidad previamente establecidos (aspecto, peso, dureza, desintegración, disolución y dimensiones); esto difiere al recubrimiento realizado en la recubridora convencional (bombo abierto) donde no se tiene un control automatizado de los parámetros.

Los resultados obtenidos de las pruebas físicas: aspecto y humedad del granulado en los diferentes niveles de muestreo (superior, medio e inferior), que se observan en las tablas N° 14 y 15, fueron conformes a las especificaciones de calidad previamente establecidas para estos atributos; lo que indica que el cambio de tecnología no afecta los atributos de calidad evaluados en comparación con los lotes fabricados en los equipos convencionales, en adición el proceso se vuelve más reproducible.

Con la finalidad de tener una mayor caracterización del granulado se realizaron pruebas físicas adicionales: granulometría y densidad del granulado. En la prueba de granulometría (figuras N° 8 y 9) de los lotes de evaluados en el presente estudio, se puede observar que existe una distribución homogénea de los gránulos en los diferentes tamices, esto es un indicativo que empleando nueva tecnología se obtiene un granulado con mejores características reológicas, los cuales se refuerzan con los resultados de densidad aparente y compactada de los lotes de transferencia (tablas N° 16 y 17), que nos permite calcular los índices de Hausner y de Carr (tablas N° 18 y 19), que nos ayudan a determinar que el granulado obtenido tiene una buena fluidez<sup>(15,16)</sup>.

Las pruebas de dosaje de los principios activos: paracetamol y diclofenaco, en la etapa de granulación (mezcla sin lubricación y mezcla con lubricación), fueron conformes a las especificaciones de calidad establecidas. Se obtuvo resultados de dosaje dentro del  $\pm 10\%$  para cada principio activo, según lo indicado en la USP <sup>(7)</sup>. Asimismo, se obtiene una distribución homogénea (uniformidad de mezcla) de los



activos en todos los puntos de muestreo (tablas N° 20 - 25). Por lo mencionado, la fabricación del producto empleando los equipos: amasador de alta velocidad y granulador de lecho fluido, no afecta el dosaje de activos (atributo crítico de calidad) para esta etapa del producto y se logra un granulado homogéneo.

Los resultados obtenidos en la etapa de compresión cumplen con las especificaciones previamente establecidas: aspecto, humedad, dimensiones, friabilidad, peso, dureza y desintegración (tablas del N° 26 al N° 31); esto demuestra que el cambio de tecnología no impacta en los atributos de calidad del producto para esta etapa. Adicionalmente, se evaluó la capacidad de proceso (un proceso se considera capaz si el índice Ppk es mayor a 1,00) del peso de las tabletas para la tableteadora de alta rotación; obteniéndose un proceso capaz debido a que se obtuvo un índice de Ppk igual a 2,11 y 1,83 (figura N° 20 y 22) para el primer y segundo lote respectivamente. De esta manera, el proceso está centrado en el objetivo y la tableteadora es capaz de producir tabletas con pesos conforme a especificaciones. Asimismo, los pesos obtenidos después de la etapa de compresión se encuentran en un estado de control; ya que los datos se mueven dentro de las especificaciones inferior y superior (figura N° 19 y 20).

Los resultados de dosaje de los principios activos: paracetamol y diclofenaco, en la etapa de compresión, fueron conformes a las especificaciones de calidad establecidas. Se obtuvo resultados de dosaje dentro del  $\pm 10\%$  para cada principio activo, según lo indicado en la USP<sup>(7)</sup>. Asimismo, se obtiene una distribución homogénea de los activos en las tabletas a lo largo del proceso de compresión (tablas N° 34 - 35); en adición, se obtienen resultados conformes para la prueba de uniformidad de unidades de dosificación (tablas N° 32 y 33). Por lo descrito, la compresión del producto empleando el equipo: tableteadora de alta rotación, no afecta la uniformidad de unidades de dosificación (atributo crítico de calidad) para esta etapa del producto.

Los resultados obtenidos en la etapa de recubrimiento cumplen con las especificaciones previamente establecidas: aspecto, humedad, dimensiones, friabilidad, peso, dureza y desintegración (tablas N° 36 – 42); esto demuestra que el cambio de tecnología no impacta en los atributos de calidad del producto para esta etapa. Adicionalmente, se evaluó la capacidad de proceso (un proceso se considera capaz si el índice Ppk es mayor a 1,00) del peso en las tabletas; obteniéndose un proceso capaz debido a que se obtuvo un índice de Ppk igual a 2,11 y 1,22 (figura N° 32 y 34) para el primer y segundo lote respectivamente. De esta manera, el proceso está centrado en el objetivo y en la etapa de recubrimiento es capaz de producir tabletas recubiertas con pesos conforme a especificaciones. Asimismo, los pesos obtenidos después de la etapa de compresión se encuentran en un estado de control; ya que los datos se mueven dentro de las especificaciones inferior y superior (figura N° 31 y 33).

Los resultados de disolución, dosaje y uniformidad de unidades de dosificación de los principios activos: paracetamol y diclofenaco, en la etapa de recubrimiento, fueron conformes a las especificaciones de calidad establecidas. Se obtuvieron resultados de disolución (tablas N° 43 y 44) y resultados de dosaje para cada principio activo, según lo indicado en la USP<sup>(7)</sup>. Asimismo, se obtiene una distribución homogénea de los activos en las tabletas recubiertas (tablas N° 47 - 50); en adición, se obtienen resultados conformes para la prueba de uniformidad de unidades de dosificación (tablas N° 45 y 46). Por lo descrito, el recubrimiento del producto empleando el equipo: recubridora de tabletas cerrado, no afecta los atributos críticos de calidad para esta etapa del producto.

La conformidad de los atributos de calidad (aspecto, peso promedio, desintegración, dureza, friabilidad, dosaje de principios activos, uniformidad de unidades de dosificación, disolución y análisis microbiológico) que han sido evaluados en las diferentes etapas del proceso de manufactura del producto (granulación, compresión y recubrimiento) muestran una correlación entre estas etapas; el dosaje de los activos en las diferentes etapas del proceso oscila para diclofenaco entre 95,80% - 108,08% y para paracetamol entre 92,71% - 108,06% (especificación entre 90%  $\pm$

10%); esto indica que los atributos se mantienen estables entre una etapa y otra, asegurando cumplir las especificaciones de calidad del producto a lo largo del ciclo de manufactura.

La evaluación microbiológica realizada en las diferentes etapas del proceso de manufactura fueron conformes a las especificaciones de calidad establecidas, lo mismo que asegura la obtención de productos de calidad (tablas N° 51, 52 y 53).

El producto Paracetamol 500 mg + diclofenaco 50 mg tabletas recubiertas, se sometió a estudios de estabilidad, con la finalidad de garantizar que el producto cumpla con las especificaciones de calidad, seguridad y eficacia durante su período de vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas <sup>(8)</sup>. El presente estudio muestra resultados conformes en los diferentes atributos de calidad, durante el tiempo de estudio (tabla N° 54). Estos estudios se realizaron bajo las siguientes condiciones climáticas: zona II ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $60\% \pm 5\%$ ) y zona IVb ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\% \pm 5\%$ ) <sup>(8)</sup>, esta última es una condición más exigente para el producto, debido que Perú se encuentra categorizado como zona IVa ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $65\% \pm 5\%$ ). Este estudio de estabilidad natural a largo plazo se realizó para observar la tendencia a la degradación química del principio activo, para proyectar el período de vida útil sobre el límite de confianza de 95% <sup>(8)</sup>.

El estudio de transferencia contribuyó a reducir significativamente los tiempos del proceso de manufactura (horas hombre y horas máquina), lo que genera un ahorro por proceso que a largo plazo se evidenciará en un ahorro significativo de recursos destinados para el proceso de obtención de este producto. Se obtuvo un ahorro del 42,28 % en horas hombre y 34,33% en horas máquina, en comparación al lote manufacturado bajo los equipos convencionales (tablas N° 55, 56 y 57). Ello conlleva a tener productos de calidad y optimizar las operaciones de las empresas farmacéuticas.

## VI. CONCLUSIONES

- El estudio de transferencia tecnológica mediante el empleo de los equipos automatizados para el desarrollo del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de Paracetamol 500mg + Diclofenaco sódico 50 mg son satisfactorios y cumplen las especificaciones de calidad establecidas para el producto en relación a la Farmacopea de los Estados Unidos (USP vigente).
- Las etapas de fabricación, granulación, compresión y recubrimiento del producto estudiado fueron optimizados por el cambio de tecnología, lo que permitió el cumplimiento de las especificaciones de calidad previamente establecidas.
- El producto de Paracetamol 500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg tabletas recubiertas, es estable a las condiciones de almacenamiento: zona II ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y 60 %  $\pm$  5%) y zona IVb ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  / 75%  $\pm$  5%), lo que demuestra que el cambio de tecnología para la obtención del producto no afecta sus atributos de calidad en el tiempo.
- El cambio de tecnología para la manufactura de Paracetamol 500mg + Diclofenaco sódico 50 mg tabletas recubiertas, permitió un ahorro de 42,28% en horas hombre y 34,33% en horas máquina, en comparación con la tecnología convencional.

## VII. GLOSARIO DE TÉRMINOS

- Capacidad de proceso: Es una propiedad medible de un proceso que puede calcularse por medio del índice de capacidad del proceso, que permite calcular cuántos componentes serán producidos fuera de los límites establecidos en la especificación.
- Cpk / Ppk: Capacidad de proceso por límites de especificación por ambos lados
- Gráfica de control: Sirven para poder analizar el comportamiento de los diferentes procesos y poder prever posibles fallos de producción mediante métodos estadísticos.
- L1: Máximo valor permitido para la prueba de uniformidad de unidades de dosificación
- Densidad aparente: Es la densidad del polvo que incluye los espacios que existen entre las partículas y las burbujas de aire que hayan incrustadas en estas.
- Densidad compactada: Es la densidad aparente que se ha compactado o asentado por vibración, dejando un volumen o peso específico del polvo en la probeta.
- Índice de carr: La relación entre las densidades aparente y compactada entre más se compacte un polvo, más pobre serán sus propiedades de flujo.
- Índice de Hausner: Relaciona el cociente entre las densidades aparente final respecto a la inicial, y entre más alto sea éste menor será el flujo de los polvos.

- Granulometría: Es la distribución de los tamaños de las partículas de un agregado, tal como se determina por análisis de tamices.
- Optimización: Es la acción que busca la mejor manera de realizar una actividad.
- Automatización: Es aquella acción diseñada con el fin de usar la capacidad de las máquinas para llevar a cabo determinadas tareas anteriormente efectuadas por seres humanos, y controlar la secuencia de las operaciones sin intervención humana.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauli Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. 1<sup>ra</sup> Edición. Madrid. Editorial Lusan 5 ediciones, 1993: 59 -103, 405 – 12, 504 - 18.
2. Villa Jato JL. Tecnología Farmacéutica: Aspectos fundamentales de los Sistemas Farmacéuticos y Operaciones Básicas. Madrid: Editorial Síntesis, 1997.
3. Salazar Macián R. Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos. Barcelona: Editorial ROMARGRAF, 2001.
4. Gibson M. Pharmaceutical preformulation and formulation. New York: Editorial Informa Healthcare, 2009.
5. Rowe R, Sheskey P, Owen S. 5<sup>th</sup> Ed. Handbook of pharmaceutical excipients.2006.
6. Brittain H. Physical characterization of pharmaceutical solids. New York, 1995.
7. USP 35 – NF 30. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2012.
8. MINSA/DIGEMID. Directiva Sanitaria N° 31. Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos. Lima. 2009.
9. International Conference on Harmonization. Evaluation for Stability Data, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1E. Febrero 2003.

10. Organización Mundial de la Salud (OMS). Who Guideline on Transfer of Technology. 2009; 259 (1). (En línea), consultado el 15 de enero del 2013. Disponible en:  
[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf).
11. Administración de Alimentos y medicamentos (FDA). Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations. 2004.
12. Mark Gibson. Technology Transfer: An International Good Practice Guide for Pharmaceuticals and Allied Industries. PDA Bethesda, MD, USA - DHI Publishing, LLC River Grove, IL, USA 2005.
13. International Conference on Harmonization. Pharmaceutical Development, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q10. Junio, 2008.
14. Alva Bazalar, N. Evaluación del Cambio de Formulación y Mejora del Procedimiento de Fabricación de Tabletas de Hioscina-N- Butil Bromuro de 10mg [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, 2002.
15. Castillo Guerra H., Panoca Alberto P. Diseño, Caracterización Farmacotécnica y Evaluación de Nuevas Formulaciones de Comprimidos Recubiertos de Nimodipino 30 mg [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, 2011.
16. Ninamaco Sarmiento R., Quezada Balcázar D. Evaluación de la formulación por cambio de excipientes y mejora en el proceso de fabricación de



comprimidos de espirolactona 100 mg [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, 2011.

17. Rayat Institute of Pharmacy, Railmajra, District S.B.S. Nagar, Punjab, India. Technology Transfer in Pharmaceutical Industry: A Discussion. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 2010; 001.
18. Ramon SM. Apuntes sobre tecnología farmacéutica. Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas. 1<sup>ra</sup> ed. Editorial Síntesis. Barcelona 2010. P. 414.

## IX. ANEXOS

### ANEXO 1: EQUIPOS DEL PROCESO DE MANUFACTURA / PRODUCTOS OBTENIDOS DURANTE LE PROCESO

Tableteadora rotativa de alta velocidad



Recubridora de bombo cerrado



Granulado de Paracetamol 500 mg +  
Diclofenaco sódico 50 mg



Núcleos de Paracetamol 500 mg +  
Diclofenaco sódico 50 mg



Tabletas recubiertas de Paracetamol  
500 mg + Diclofenaco sódico 50 mg



1. CONTROL FISICO - QUIMICO (F.Q.)

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

SOLIDOS<sub>rec</sub>: GRANULADO: ☒ NÚCLEO: ☐ ENCAPSULADO: ☐ RECUBIERTA: ☐ CANTIDAD OBTENIDA (%):

Nº DE ENVASES<sub>rec</sub>: Nº DE BOLSAS<sub>rec</sub>: Nº DE ETIQUETAS<sub>rec</sub>: FIN DE LOTE<sub>rec</sub>:

OBSERVACIONES: *Primer lote de vacunación*

ASPECTO DEL PRODUCTO: *AMIGD. PPR. 04. A 004*  
*BLANQUEADO* *PRP. 04. A 005*  
*2000 - PPR. 04. A 006*

RESULTADO DE ANALISIS<sub>rec</sub>: APROBADO: ☒ F.Q. ☐ M.B. RECHAZADO: ☐ F.Q. ☐ M.B.

LEYENDA: F.Q. : FISICO QUIMICO  
M.B. : MICROBIOLÓGICO

RECEPCIONADO POR<sub>rec</sub>: J.F. ANALISTA<sub>rec</sub>: JEFE DE C.C.<sub>rec</sub>:

*21.09.12*  
*16:00*

*21.09.12*  
*11:00 am*

*21.09.12*  
*11:00 am*

# ANEXO 3: RESULTADOS DE HUMEDAD DE GRANULADO DE PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

1. CONTROL FÍSICO-QUÍMICO (F.Q.)	
Envase	PPR-04-A 004 5.56%
Envase	PPR-04-A 005 4.12%
Envase	PPR-04-A 006 4.20%
(Equipo Mettler Toledo Cat. 1112)	
2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)	
SOLIDOS: <input checked="" type="checkbox"/> GRANULADO: <input checked="" type="checkbox"/> NÚCLEO: <input type="checkbox"/> ENCAPSULADO: <input type="checkbox"/> RECUBIERTA: <input type="checkbox"/> CANTIDAD OBTENIDA (*):	
Nº DE ENVASES:	Nº DE BOLSAS:
Nº DE ETIQUETAS:	FIN DE LOTE:
OBSERVACIONES: <u>PRIMER LOTE DE VALIDACIÓN</u>	
CONTENIDO DE: <u>ADICIONADO: PPR-04-A 004</u>	
Humedad: <u>RECIBIDO: PPR-04-A 005</u>	
ADICIONADO: <u>PPR-04-A 006</u>	
Christian Chami P.	
RESULTADO DE ANALISIS:	APROBADO <input checked="" type="checkbox"/> F.Q. <input type="checkbox"/> N.B. <input type="checkbox"/> RECHAZADO <input type="checkbox"/> F.Q. <input type="checkbox"/> M.B. <input type="checkbox"/>
LEYENDA: F.Q. : FÍSICO QUÍMICO M.B. : MICROBIOLÓGICO	P.T. : PRODUCTO TERMINADO
RECEPCIONADO POR: <u>U. M. 16.00</u>	Q.F. ANALISTA: <u>10/09/12 10:30am</u>
	JEFE DE C.C.pq: <u>10/09/12 10:30am</u>

<p>---DETERM. DE HUMEDAD---</p> <p>METTLER TOLEDO HB43-S</p> <p>SNR B031055858</p> <p>SW 1.02</p> <p>Nombre Sustancia A</p> <p>modificado</p> <p>Peso te"rico 2.000 g</p> <p>Programa secado ESTAND.</p> <p>Temperatura 105 °C</p> <p>Modo desconex. 3</p> <p>Modo visualizaci"n %MC</p> <p>Factor libre Off</p> <p>Peso inicial 1.977 g</p> <p>Cat. 1112 PPR-04-A 006</p> <p>Tiempo tot. 2:27 min</p> <p>Peso en seco 1.894 g</p> <p>Resultado -4.20 %MC</p> <p>Pedalar extra fuerte</p> <p>ID de muestra: 1112</p> <p>Comentario: 10/09/12</p> <p>Firma: 10/09/12</p> <p>---27.09.2012---09:31---</p>	<p>---DETERM. DE HUMEDAD---</p> <p>METTLER TOLEDO HB43-S</p> <p>SNR B031055858</p> <p>SW 1.02</p> <p>Nombre Sustancia A</p> <p>modificado</p> <p>Peso te"rico 2.000 g</p> <p>Programa secado ESTAND.</p> <p>Temperatura 105 °C</p> <p>Modo desconex. 3</p> <p>Modo visualizaci"n %MC</p> <p>Factor libre Off</p> <p>Peso inicial 1.916 g</p> <p>Cat. 1112 PPR-04-A 005</p> <p>Tiempo tot. 2:35 min</p> <p>Peso en seco 1.837 g</p> <p>Resultado -4.12 %MC</p> <p>Pedalar extra fuerte</p> <p>ID de muestra: 1112</p> <p>Comentario: 10/09/12</p> <p>Firma: 10/09/12</p> <p>---27.09.2012---09:22---</p>	<p>---METTLER TOLEDO---</p> <p>---DETERM. DE HUMEDAD---</p> <p>METTLER TOLEDO HB43-S</p> <p>SNR B031055858</p> <p>SW 1.02</p> <p>Nombre Sustancia A</p> <p>modificado</p> <p>Peso te"rico 2.000 g</p> <p>Programa secado ESTAND.</p> <p>Temperatura 105 °C</p> <p>Modo desconex. 3</p> <p>Modo visualizaci"n %MC</p> <p>Factor libre Off</p> <p>Peso inicial 1.995 g</p> <p>Cat. 1112 PPR-04-A 006</p> <p>Tiempo tot. 3:50 min</p> <p>Peso en seco 1.804 g</p> <p>Resultado -5.56 %MC</p> <p>Pedalar extra fuerte</p> <p>ID de muestra: 1112</p> <p>Comentario: 10/09/12</p> <p>Firma: 10/09/12</p> <p>---27.09.2012---09:16---</p>
---	---	---

# ANEXO 4: RESULTADOS DE GRANULOMETRÍA DE PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

PARACETAMOL EXTRA FUERTE TAB.  
LOTE = 109282  
PPR-04.A007 (ARRIBA)  
Cod: 481  
10.1025 g

PARACETAMOL EXTRA FUERTE TAB.  
LOTE = 109282  
PPR-04.A007 (ABREDA)  
Cod: 481

IN.06.02.04.84

RTICULA

5

		% QUE PASA
100 - A		
100 - (A + B)		
100 - (A + B + C)		
100 - (A + B + C + D)		
100 - (A + B + C + D + E)		
100 - (A + B + C + D + E + F)		
FONDO	G	A + B + C + D + E + F + G = 100
TOTAL	(1)	100

TE

C. Salvador

0.0442  
0.5084  
1.6172  
3.8821  
1.9953  
1.8961  
9.9439

0.457  
5.117  
16.267  
39.047  
20.077  
19.077  
1007

0.457  
5.567  
21.827  
60.867  
80.937  
1007

99.557  
94.447  
78.127  
39.147  
19.077  
07  
—

La Cantidad de Muestra original perdida es de 0.1656 g que corresponde al 1.6 % de la muestra original, es menor al 5% de lo permitido según USP

ANALISTA RESPONSABLE CAHÉN SALVADOR IZABARDE

REVISADO

FECHA: 28/1/12

FR.06.02.04.45.02



POP. 04. ASGE (MEDIO)  
Cód: 483

0011 10.0214

1.64017  
1.43747  
88.42  
3.9410  
5.5221  
4.1214  
4.1019

POP. 04. ASGE (MEDIO)  
Cód: 483

0011 10.0214

1.64017  
1.43747  
88.42  
3.9410  
5.5221  
4.1214  
4.1019

**PARTICULA**

5

RETENIDO	% RETENIDO ACUMULADO	% QUE PASA
A	A	100 - A
B	A + B	100 - (A + B)
C	A + B + C	100 - (A + B + C)
D	A + B + C + D	100 - (A + B + C + D)
E	A + B + C + D + E	100 - (A + B + C + D + E)
F	A + B + C + D + E + F	100 - (A + B + C + D + E + F)
G	A + B + C + D + E + F + G = 100	0

FONDO			
TOTAL	(1)	100	

TB 06.92.04.02

% PASA = 100 - % RetenidoAcumulado

Es la suma de la cantidad del peso de muestra recuperado en cada uno de los tamices. La cantidad de pérdida total de muestra no debe superar al 5% del peso de la muestra original (según USP). A la cantidad total recuperada se le considera como el 100% de muestra retenida, a partir de este peso (1) se obtienen los demás porcentajes de retención de cada uno de los tamices: A, B, C, etc.

MUESTRA: PALCOCA EXTRA FORTE, TRES NOTA DE INGRESO 109181 PESO DE MUESTRA: 10.0314 g  
POP. 04. ASGE

1	2	3	4	5
# TAMIZ	PESO RETENIDO (g)	% RETENIDO	% RETENIDO ACUMULADO	% QUE PASA
20	0.0201	0.20%	0.20%	99.8%
30	0.3629	3.63%	3.83%	96.17%
40	1.5330	15.28%	19.11%	80.89%
60	4.1216	41.08%	60.19%	39.81%
100	1.8284	18.28%	78.47%	21.53%
FONDO	1.9248	19.25%	97.72%	2.28%
TOTAL	9.8430	100%		

La Cantidad de Muestra original perdida es de 0.1904 g que corresponde al 1.9 % de la muestra original, es menor al 5% de lo permitido según USP

ANALISTA RESPONSABLE CARMEN SANCHEZ IZAGUIRRE

REVISADO P. J. J. J.

FECHA: 11/19/01

PR 36.02.04.43.01

# ANEXO 4: RESULTADOS GRANULOMETRÍA DE 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

**DALGOLIC EXTRA FORTIC TAB.**  
 LOTE: 109282  
 PPA: CH. A009 (ABATO)

**POLIGLIC EXTRA FORTIC TAB.**  
 LOTE: 109282  
 PPA: CH. A009 (ABATO)

IN.05.02.04.64

**DE PARTICULA**

	% RETENIDO	% RETENIDO ACUMULADO	% QUE PASA
A		A	100 - A
B		A + B	100 - (A + B)
C		A + B + C	100 - (A + B + C)
D		A + B + C + D	100 - (A + B + C + D)
E		A + B + C + D + E	100 - (A + B + C + D + E)
F		A + B + C + D + E + F	100 - (A + B + C + D + E + F)
FONDO		A + B + C + D + E + F + G = 100	0
TOTAL	(1)	100	

TS.05.02.04.65

% PASA = 100 - % RetenidoAcumulado

Es la suma de la cantidad del peso de muestra recuperado en cada uno de los tamices. La cantidad de pérdida total de muestra no debe superar al 5% del peso de la muestra original (según USP). A la cantidad total recuperada se le considera como el 100% de muestra retenida, a partir de este peso (1) se obtienen los demás porcentajes de retención de cada uno de los tamices A, B, C, etc.

MUESTRA: **POLIGLIC EXTRA FORTIC TAB.** NOTA DE INGRESO **109282** PESO DE MUESTRA: **10.1358 g**  
 PPA: CH. A009

1	2	3	4	5
# TAMIZ	PESO RETENIDO (g)	% RETENIDO	% RETENIDO ACUMULADO	% QUE PASA
20	0.0191	0.19%	0.19%	99.81%
30	0.2306	2.33%	2.52%	97.48%
40	1.1015	11.12%	13.64%	86.36%
60	3.5489	35.81%	49.45%	50.55%
100	2.7060	27.26%	76.71%	23.29%
FONDO	2.8034	28.29%	100%	0%
TOTAL	9.9095	100%		

La Cantidad de Muestra original perdida es de **0.2263 g** que corresponde al **2.2** % de la muestra original, es menor al 5% de lo permitido según USP

ANALISTA RESPONSABLE: **CARMEN SAUNDON 22650000**

REVISADO: *[Firma]*

**ANEXO 5: RESULTADOS DE DENSIDADES DE PARACETAMOL 500 mg +  
DICLOFENACO SÓDICO 50 mg**

N° DE ANALISIS: PT.....			
1. CONTROL FISICO - QUIMICO (F.Q.)		F.Q.	
DENSIDAD APARENTE $\Rightarrow \frac{4.0539g}{7.3ml} = 0.555g/ml$		DENSIDAD COMPACTADA $\Rightarrow \frac{4.0539g}{6.2ml} = 0.654g/ml$	
PPR. 04. A010		PPR. 04. A010	
DENSIDAD APARENTE $\Rightarrow \frac{4.0591g}{7.2ml} = 0.563g/ml$		DENSIDAD COMPACTADA $\Rightarrow \frac{4.0591g}{6.2ml} = 0.655g/ml$	
PPR. 04. A011		PPR. 04. A011	
2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)			
DENSIDAD APARENTE $\Rightarrow \frac{4.0096g}{7.2ml} = 0.556g/ml$		DENSIDAD COMPACTADA $\Rightarrow \frac{4.0096g}{6.2ml} = 0.647g/ml$	
PPR. 04. A012		PPR. 04. A012	
SOLIDOS: <input type="checkbox"/> GRANELADO: <input checked="" type="checkbox"/> NUCLEO: <input type="checkbox"/> ENVOLUADO: <input type="checkbox"/> RECUBIERTA: <input type="checkbox"/> CANTIDAD OBTENIDA (g): .....			
Nº DE ENVASES: <input type="checkbox"/> Nº DE BOLSA: <input type="checkbox"/> Nº DE ESTOJOS: <input type="checkbox"/> Nº DE LOTE: <input type="checkbox"/>			
OBSERVACIONES: <u>PRIMER LOTE DE VALIDACIÓN:</u>			
<u>PENETRAD ATALENTET</u>		<u>PPR. 04. A010</u>	
<u>PENETRAD COMPACTADA</u>		<u>PPR. 04. A011</u>	
		<u>PPR. 04. A012</u>	
		<u>PPR. 04. A013</u>	
Christian Charrí P.			
RESULTADO DE ANALISIS:		RECHAZADO:	
APROBADO: <input checked="" type="checkbox"/> F.Q. <input type="checkbox"/> M.B.		F.Q. <input type="checkbox"/> M.B. <input type="checkbox"/>	
LEYENDA: F.Q. : FISICO QUIMICO      P.T. : PRODUCTO TERMINADO M.B. : MICROBIOLÓGICO			
RECIBIDO POR: <u>W. Rangel</u>		FTE DE G.G. <u>W. Rangel</u>	
<u>21.09.12</u>		<u>26.09.12</u>	
<u>16.00</u>		<u>15.00</u>	
26861518		PR.07.06.19.03	



ANEXO 6: RESULTADOS DE ASPECTO DE NÚCLEOS DE PARACETAMOL 500 mg +  
DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

FECHA: 22/04/2012

Nº DE ANALISIS: PT.....

1. CONTROL FÍSICO - QUÍMICO (F.Q.)

Inicio	PPR-04-A-016	Completado
	PPR-04-A-017	Completado
Medio	PPR-04-A-018	Completado
	PPR-04-A-019	Completado
Final	PPR-04-A-020	Completado
	PPR-04-A-021	Completado
	PPR-04-A-022	Completado

Actuación  
26-09-12  
P. J. J. J.  
26/9/12

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

SOLIDOS: GRANULADO: ☒ NÚCLEO: ☒ ENCAPSULADO: ☐ RECUBIERTA: ☐ CANTIDAD OBTENIDA (g):

Nº DE ENVASES: Nº DE BOLSAS: Nº DE ETIQUETAS: FIN DE LOTE:

OBSERVACIONES: Primer lote de validación. Comprobación - Tableteadora 2P-1100

ASPECTO DE: INICIO: PPR-04-A-016 - PPR-04-A-017  
ALICHO: MEDIO: PPR-04-A-018 - PPR-04-A-019  
FINAL: PPR-04-A-020 - PPR-04-A-021 - PPR-04-A-022

RESULTADO DE ANALISIS: APROBADO ☒ F.Q. ☐ M.B. ☐ RECHAZADO ☐ F.Q. ☐ M.B. ☐

LEYENDA: F.Q.: FÍSICO QUÍMICO  
M.B.: MICROBIOLÓGICO

RECEPCIONADO POR: P. J. J. J. 22/04/12 21:00

Q.F. ANALISTA: Actuación 26/09/12 16:00pm

JEF. DE C.C.: Actuación 26/09/12 16:00pm

54801518

PR.06.07.06.15.03

# ANEXO 7: RESULTADOS DE HUMEDAD DE NÚCLEOS DE PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

Nº DE ANALISIS: PT.....

1. CONTROL FISICO - QUIMICO (F.Q.)

mettler toledo

Inicial: PPR.04.A. 023 = 4.57 %

Medio: PPR.04.A. 024 = 4.58 %

Final: PPR.04.A. 025 = 4.64 %

2. CONTROL MICROBIOLOGICO (M.B.)

SOLIDOS: GRANULADO: ☒ NUCLEO: ☒ ENCAPSULADO: ☐ RECUBIERTA: ☐ CANTIDAD OBTENIDA (%):

Nº DE ENVASES: Nº DE BOLSAS: Nº DE ETIQUETAS: FIN DE LOTE:

OBSERVACIONES: PRIMER LOTE DE VALIDACIÓN

HUMEDAD: INICIAL: PPR.04.A. 023 MEDIO: PPR.04.A. 024 FINAL: PPR.04.A. 025

Christian Chami P.

ROMPIMIENTO TABLETAS 2P-1100

RESULTADO DE ANALISIS: APROBADO ☒ F.Q. M.B. RECHAZADO ☐ F.Q. M.B.

LEYENDA F.Q.: FISICO QUIMICO M.B.: MICROBIOLOGICO P.T.: PRODUCTO TERMINADO

RECOPIONADO POR: J.F. ANALISTA: JEFE DE C.C.O.

uf. mupulda 26.09.12 13:20

uf. mupulda 26.09.12 13:20

uf. mupulda 26.09.12 13:20

54021518 FR.26.09.12.15.33

<p>---DETERM. DE HUMEDAD---</p> <p>METTLER TOLEDO HB43-S</p> <p>SNR B831055858</p> <p>SW 1.02</p> <p>Nombre Sustancia A modificado</p> <p>Peso te"rico 2.000 g</p> <p>Programa secado ESTAND.</p> <p>Temperatura 105 °C</p> <p>Modo desconex. 3</p> <p>Modo visualizaci"n %MC</p> <p>Factor libre Off</p> <p>Peso inicial 2.264 g</p> <p>Inicial PPR.04.A. 025</p> <p>Tiempo tot. 5:06 min</p> <p>Peso en seco 2.159 g</p> <p>Resultado -4.64 %MC</p> <p>ID de muestra: 109282</p> <p>Comentario: 109282</p> <p>Firma: uf. mupulda</p> <p>26.09.2012 17:38</p> <p>Cod. 112</p>	<p>---DETERM. DE HUMEDAD---</p> <p>METTLER TOLEDO HB43-S</p> <p>SNR B831055858</p> <p>SW 1.02</p> <p>Nombre Sustancia A modificado</p> <p>Peso te"rico 2.000 g</p> <p>Programa secado ESTAND.</p> <p>Temperatura 105 °C</p> <p>Modo desconex. 3</p> <p>Modo visualizaci"n %MC</p> <p>Factor libre Off</p> <p>Peso inicial 2.116 g</p> <p>Medio PPR.04.A. 024</p> <p>Tiempo tot. 4:34 min</p> <p>Peso en seco 2.019 g</p> <p>Resultado -4.58 %MC</p> <p>ID de muestra: 109282</p> <p>Comentario: 109282</p> <p>Firma: uf. mupulda</p> <p>26.09.2012 17:13</p> <p>Cod. 112</p>	<p>---DETERM. DE HUMEDAD---</p> <p>METTLER TOLEDO HB43-S</p> <p>SNR B831055858</p> <p>SW 1.02</p> <p>Nombre Sustancia A modificado</p> <p>Peso te"rico 2.000 g</p> <p>Programa secado ESTAND.</p> <p>Temperatura 105 °C</p> <p>Modo desconex. 3</p> <p>Modo visualizaci"n %MC</p> <p>Factor libre Off</p> <p>Peso inicial 2.232 g</p> <p>Final PPR.04.A. 025</p> <p>Tiempo tot. 4:45 min</p> <p>Peso en seco 2.130 g</p> <p>Resultado -4.57 %MC</p> <p>ID de muestra: 109282</p> <p>Comentario: 109282</p> <p>Firma: uf. mupulda</p> <p>26.09.2012 17:05</p> <p>Cod. 112</p>
--	--	--

[illegible]

**ANEXO 9: RESULTADOS DE DESINTEGRACIÓN DE NÚCLEOS DE PARACETAMOL  
500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg**

<b>Inicio:</b>	PPR.04.A. 029	= 9'00" (2 tab)	10'00" (4 tab)
<b>medio:</b>	PPR.04.A. 030	= 11'00" (6 tab)	
<b>Final:</b>	PPR.04.A. 031	= 10'00" (1 tab)	11'00" (5 tab)

**2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)**

SOLIDOS(m):	GRANULADO: <input checked="" type="checkbox"/>	NÚCLEO: <input checked="" type="checkbox"/>	ENCAPSULADO: <input type="checkbox"/>	RECUBIERTA: <input type="checkbox"/>	CANTIDAD OBTENIDA(?):
-------------	--	---	---------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------

Nº DE ENVASES(m):	Nº DE BOLSAS(m):	Nº DE ETIQUETAS(m):	FIN DE LOTE(m):
-------------------	------------------	---------------------	-----------------

**OBSERVACIONES:** PRIMER LOTE DE VALIDACIÓN COMPRESIÓN - TABLETAS PARA 2P-1100

DESINTEGRACIÓN: INICIO: PPR.04.A.029  
RECPO: PPR.04.A.030  
FINAL: PPR.04.A.031

*Christian Charri P.*

RESULTADO DE ANALISIS:	APROBADO <input checked="" type="checkbox"/>	RECHAZADO <input type="checkbox"/>	F.Q. <input type="checkbox"/>	M.B. <input type="checkbox"/>
------------------------	--	------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

**LEYENDA:** F.Q. : FISICO QUIMICO  
M.B. : MICROBIOLÓGICO

**P.T.: PRODUCTO TERMINADO**

RECEPCIONADO POR(m): <u>up. Aguado</u> <u>22.09.12</u> <u>19.20</u>	Q.F. ANALISTA(m): <u>up. Aguado</u> <u>26.09.12</u> <u>19.20</u>	JEFE DE C.C.(m): <u>P1 up. Aguado</u> <u>26.09.12</u> <u>19.20</u>
--	---	---

FRLM.07.06.19.03

**ANEXO 10: RESULTADOS DIMENSIONES DE NÚCLEOS DE PARACETAMOL 500 mg  
+ DICLOFENACO SÓDICO 50 mg**

1. CONTROL FÍSICO-QUÍMICO (F.Q.)	
Inicia:	Diámetro: 20.08 - 20.10 - 20.10 - 20.09 - 20.10 - 20.08 - 20.09 - 20.12 - 20.09 - 20.08
PPR.04.A.032	Altura: 5.99 - 5.98 - 5.98 - 6.05 - 6.06 - 6.01 - 5.97 - 6.01 - 6.04 - 6.02
-----	
Final:	Diámetro: 20.11 - 20.06 - 20.08 - 20.06 - 20.09 - 20.06 - 20.05 - 20.08 - 20.10 - 20.09
PPR.04.A.033	Altura: 5.98 - 5.97 - 5.99 - 5.97 - 5.94 - 6.02 - 5.94 - 5.97 - 5.99 - 6.02
-----	
Final:	Diámetro: 20.09 - 20.07 - 20.07 - 20.06 - 20.09 - 20.05 - 20.06 - 20.09 - 20.08 - 20.07
PPR.04.A.034	Altura: 5.95 - 5.94 - 5.93 - 6.00 - 5.94 - 5.95 - 6.01 - 5.94 - 5.93 - 5.98
-----	
2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)	
/	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <span>SOLIDOS<sub>tot</sub></span> <span>GRANULADO: <input type="checkbox"/></span> <span>NÚCLEO: <input checked="" type="checkbox"/></span> <span>ENCAPSULADO: <input type="checkbox"/></span> <span>RECUBIERTA: <input type="checkbox"/></span> <span>CANTIDAD OBTENIDA (g):</span> </div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <span>Nº DE ENVASES<sub>tot</sub></span> <span>Nº DE BOLSAS<sub>tot</sub></span> <span>Nº DE ETIQUETAS<sub>tot</sub></span> <span>FIN DE LOTE<sub>tot</sub></span> </div>	
OBSERVACIONES: <span style="font-family: cursive;">PRIMER LOTE DE VALIDACIÓN</span> <span style="float: right; font-family: cursive;">PARACETAMOL</span> <span style="font-family: cursive;">TABULETAS 2P-1100</span>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <span>DIÁMETRO Y ALTURA DE:</span> <span>INICIO: PPR.04.A.032</span> <span>PPR.04.A.033</span> <span>PPR.04.A.034</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <span>TABULETA</span> <span>LEPTO:</span> <span>FINAL:</span> </div>	
Christian Charri P.	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <span>RESULTADO DE ANÁLISIS:</span> <span>APROBADO <input checked="" type="checkbox"/></span> <span>F.Q. <input type="checkbox"/></span> <span>M.B. <input type="checkbox"/></span> <span>RECHAZADO <input type="checkbox"/></span> <span>F.Q. <input type="checkbox"/></span> <span>M.B. <input type="checkbox"/></span> </div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> LEYENDA: F.Q. : FÍSICO-QUÍMICO  M.B. : MICROBIOLÓGICO </div> <div> P.T. : PRODUCTO TERMINADO </div> <div> JEFE DE C.C. </div> </div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; font-size: x-small;"> <div> RECEPCIONADO POR: <span style="font-family: cursive;">M. J. Nuyol</span>  22/09/12  ZL.00 </div> <div> Q.F. ANALISTA: <span style="font-family: cursive;">M. J. Nuyol</span>  26/09/12  ZL.00 </div> <div> <span style="font-family: cursive;">P. J. Nuyol</span>  26/09/12  ZL.00 </div> </div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>24861518</span> <span>PR.06.07.08.13.03</span> </div>	



# ANEXO 11: RESULTADOS DE DESINTEGRACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS DE PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

PPR-04.A.065 = 13'00" (06 tabletas) 1.0 Litros  
 PPR-04.A.066 = 11'00" (06 tabletas) 0.3-10-12  
 PPR-04.A.067 = 18'00" (06 tabletas)

(Cant. del Equipo 40) 1.0 Litros 03-10-12

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

SOLIDOS: ☐ GRANULADO: ☐ NUCLEO: ☐ ENCAPSULADO: ☐ RECUBIERTA: ☒ CANTIDAD OBTENIDA (g):

Nº DE ENVASES: ☐ Nº DE BOLSAS: ☐ Nº DE ETIQUETAS: ☐ PIN DE LOTE: ☐

OBSERVACIONES: Primer lote de Validación / 2º Período de Reubrimiento  
Desintegración Final: PPR-04.A.065  
 PPR-04.A.066  
 PPR-04.A.067

RESULTADO DE ANÁLISIS: APROBADO ☒ F.Q. ☐ M.B. RECHAZADO ☐ F.Q. ☐ M.B.

LEYENDA: F.Q. : FÍSICO QUÍMICO  
 M.B. : MICROBIOLÓGICO

RECEPCIONADO POR: 1.0 Litros  
21-09-12  
12:42 pm

Q.F. ANALISTA: 1.0 Litros  
21-09-12  
11:00 am

JEFE DE C.C.: 1.0 Litros  
21-09-12  
11:00 am

PR-06.07.05.13.03

1. CONTROL FÍSICO - QUÍMICO (F.Q.)

PPR-04.A.068 → 12'00" (4 tabletas) 13'00" (2 tabletas)  
 PPR-04.A.069 → 13'00" (6 tabletas)  
 PPR-04.A.070 → 12'00" (4 tabletas) 14'00" (5 tabletas)

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

SOLIDOS: ☐ GRANULADO: ☐ NUCLEO: ☐ ENCAPSULADO: ☐ RECUBIERTA: ☒ CANTIDAD OBTENIDA (g):

Nº DE ENVASES: ☐ Nº DE BOLSAS: ☐ Nº DE ETIQUETAS: ☐ PIN DE LOTE: ☐

OBSERVACIONES: Primer lote de Validación / 3º Período de Reubrimiento  
Desintegración Final: PPR-04.A.068  
 PPR-04.A.069  
 PPR-04.A.070

RESULTADO DE ANÁLISIS: APROBADO ☒ F.Q. ☐ M.B. RECHAZADO ☐ F.Q. ☐ M.B.

LEYENDA: F.Q. : FÍSICO QUÍMICO  
 M.B. : MICROBIOLÓGICO

RECEPCIONADO POR: 1.0 Litros  
21-09-12  
12:42 pm

Q.F. ANALISTA: 1.0 Litros  
21-09-12  
12:42 pm

JEFE DE C.C.: 1.0 Litros  
21-09-12  
12:42 pm

## ANEXO 12: RESULTADOS DE PESO PROMEDIO DE TABLETAS RECUBIERTAS DE PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

TPO DE ANALISIS:		ETAPA DEL PROCESO:		FECHA:		HORA:	
M.R. <input type="checkbox"/>		PROCESO DE FABRICACION		03.10.2012		15:34:52	
PRODUCTO: <u>Paracetamol Extra Forte Tab</u>		N° DE LOTES:		10		109282	
CLIENTE: <u>Merzle</u>		N° DE ORDEN:		1		0.835 g	
TAMANO DE LOTES: <u>400.000 tab</u>		FECHA DE FABRICACION:		2		0.822 g	
PRESENTACION: 14		SECCION:		3		0.814 g	
		N° DE ANALISIS: PT		4		0.813 g	
		1. CONTROL FISICO - QUIMICO (F.Q.)		5		0.822 g	
				6		0.817 g	
				7		0.821 g	
				8		0.820 g	
				9		0.831 g	
				10		0.810 g	
				11		0.813 g	
				12		0.829 g	
				13		0.818 g	
				14		0.826 g	
				15		0.819 g	
				16		0.820 g	
				17		0.822 g	
				18		0.810 g	
				19		0.810 g	
				20		0.815 g	
				21		0.820 g	
				22		0.806 g	
				23		0.77 %	
				24		0.810 g	
				25		0.835 g	
				26		0.825 g	
				27		0.825 g	
				28		0.825 g	
				29		0.825 g	
				30		0.825 g	
				31		0.825 g	
				32		0.825 g	
				33		0.825 g	
				34		0.825 g	
				35		0.825 g	
				36		0.825 g	
				37		0.825 g	
				38		0.825 g	
				39		0.825 g	
				40		0.825 g	
				41		0.825 g	
				42		0.825 g	
				43		0.825 g	
				44		0.825 g	
				45		0.825 g	
				46		0.825 g	
				47		0.825 g	
				48		0.825 g	
				49		0.825 g	
				50		0.825 g	
				51		0.825 g	
				52		0.825 g	
				53		0.825 g	
				54		0.825 g	
				55		0.825 g	
				56		0.825 g	
				57		0.825 g	
				58		0.825 g	
				59		0.825 g	
				60		0.825 g	
				61		0.825 g	
				62		0.825 g	
				63		0.825 g	
				64		0.825 g	
				65		0.825 g	
				66		0.825 g	
				67		0.825 g	
				68		0.825 g	
				69		0.825 g	
				70		0.825 g	
				71		0.825 g	
				72		0.825 g	
				73		0.825 g	
				74		0.825 g	
				75		0.825 g	
				76		0.825 g	
				77		0.825 g	
				78		0.825 g	
				79		0.825 g	
				80		0.825 g	
				81		0.825 g	
				82		0.825 g	
				83		0.825 g	
				84		0.825 g	
				85		0.825 g	
				86		0.825 g	
				87		0.825 g	
				88		0.825 g	
				89		0.825 g	
				90		0.825 g	
				91		0.825 g	
				92		0.825 g	
				93		0.825 g	
				94		0.825 g	
				95		0.825 g	
				96		0.825 g	
				97		0.825 g	
				98		0.825 g	
				99		0.825 g	
				100		0.825 g	
				101		0.825 g	
				102		0.825 g	
				103		0.825 g	
				104		0.825 g	
				105		0.825 g	
				106		0.825 g	
				107		0.825 g	
				108		0.825 g	
				109		0.825 g	
				110		0.825 g	
				111		0.825 g	
				112		0.825 g	
				113		0.825 g	
				114		0.825 g	
				115		0.825 g	
				116		0.825 g	
				117		0.825 g	
				118		0.825 g	
				119		0.825 g	
				120		0.825 g	
				121		0.825 g	
				122		0.825 g	
				123		0.825 g	
				124		0.825 g	
				125		0.825 g	
				126		0.825 g	
				127		0.825 g	
				128		0.825 g	
				129		0.825 g	
				130		0.825 g	
				131		0.825 g	
				132		0.825 g	
				133		0.825 g	
				134		0.825 g	
				135		0.825 g	
				136		0.825 g	
				137		0.825 g	
				138		0.825 g	
				139		0.825 g	
				140		0.825 g	
				141		0.825 g	
				142		0.825 g	
				143		0.825 g	
				144		0.825 g	
				145		0.825 g	
				146		0.825 g	
				147		0.825 g	
				148		0.825 g	
				149		0.825 g	
				150		0.825 g	
				151		0.825 g	
				152		0.825 g	
				153		0.825 g	
				154		0.825 g	
				155		0.825 g	
				156		0.825 g	
				157		0.825 g	
				158		0.825 g	
				159		0.825 g	
				160		0.825 g	
				161		0.825 g	
				162		0.825 g	
				163		0.825 g	
				164		0.825 g	
				165		0.825 g	
				166		0.825 g	
				167		0.825 g	
				168		0.825 g	
				169		0.825 g	
				170		0.825 g	
				171		0.825 g	
				172		0.825 g	
				173		0.825 g	
				174		0.825 g	
				175		0.825 g	
				176		0.825 g	
				177		0.825 g	
				178		0.825 g	
				179		0.825 g	
				180		0.825 g	
				181		0.825 g	
				182		0.825 g	
				183		0.825 g	
				184		0.825 g	
				185		0.825 g	
				186		0.825 g	
				187		0.825 g	
				188		0.825 g	
				189		0.825 g	
				190		0.825 g	
				191		0.825 g	
				192		0.825 g	
				193		0.825 g	
				194		0.825 g	
				195		0.825 g	
				196		0.825 g	
				197		0.825 g	
				198		0.825 g	
				199		0.825 g	
				200		0.825 g	
				201		0.825 g	
				202		0.825 g	
				203		0.825 g	
				204		0.825 g	
				205		0.825 g	
				206		0.825 g	
				207		0.825 g	
				208		0.825 g	
				209		0.825 g	
				210		0.825 g	
				211		0.825 g	
				212		0.825 g	
				213		0.825 g	
				214		0.825 g	
				215		0.825 g	
				216		0.825 g	
				217		0.825 g	
				218		0.825 g	
				219		0.825 g	
				220		0.825 g	
				221		0.825 g	
				222		0.825 g	
				223		0.825 g	
				224		0.825 g	
				225		0.825 g	
				226		0.825 g	
				227		0.825 g	
				228		0.825 g	
				229		0.825 g	
				230		0.825 g	
				231		0.825 g	
				232		0.825 g	
				233		0.825 g	
				234		0.825 g	
				235		0.825 g	
				236		0.825 g	
				237		0.825 g	
				238		0.825 g	
				239		0.825 g	
				240		0.825 g	
				241		0.825 g	

# ANEXO 13: RESULTADOS DE DUREZA DE TABLETAS RECUBIERTAS DE PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

N° DE ANÁLISIS: PT.....  
 1. CONTROL FÍSICO - QUÍMICO: F.A.2  
 PPR. 04. A. - 086 → 24.0 kp  
 PPR. 04. B. - 087 → 24.3 kp  
 PPR. 04. C. - 088 → 24.3 kp  
 2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)  
 RESULTADO DE ANÁLISIS: APROBADO ☒ F.B. ☐ R.B. ☐  
 LETICIA, F.D. - FÍSICO QUÍMICO  
 M.B. - MICROBIOLÓGICO  
 RECIBIDO POR: J.F. Aguado  
 23.08.12  
 12.30  
 P.T. PRODUCTO TERMINADO  
 D.F. ANALISTA: J.F. Aguado  
 23.08.12  
 12.30  
 23.08.12

N° DE ANÁLISIS: PT.....  
 1. CONTROL FÍSICO - QUÍMICO: F.A.2  
 PPR. 04. A. - 086 → 24.0 kp  
 PPR. 04. B. - 087 → 24.3 kp  
 PPR. 04. C. - 088 → 24.3 kp  
 2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)  
 RESULTADO DE ANÁLISIS: APROBADO ☒ F.B. ☐ R.B. ☐  
 LETICIA, F.D. - FÍSICO QUÍMICO  
 M.B. - MICROBIOLÓGICO  
 RECIBIDO POR: J.F. Aguado  
 23.08.12  
 12.30  
 P.T. PRODUCTO TERMINADO  
 D.F. ANALISTA: J.F. Aguado  
 23.08.12  
 12.30  
 23.08.12

N° DE ANÁLISIS: PT.....  
 1. CONTROL FÍSICO - QUÍMICO: F.A.2  
 PPR. 04. A. - 086 → 24.0 kp  
 PPR. 04. B. - 087 → 24.3 kp  
 PPR. 04. C. - 088 → 24.3 kp  
 2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)  
 RESULTADO DE ANÁLISIS: APROBADO ☒ F.B. ☐ R.B. ☐  
 LETICIA, F.D. - FÍSICO QUÍMICO  
 M.B. - MICROBIOLÓGICO  
 RECIBIDO POR: J.F. Aguado  
 23.08.12  
 12.30  
 P.T. PRODUCTO TERMINADO  
 D.F. ANALISTA: J.F. Aguado  
 23.08.12  
 12.30  
 23.08.12



**ANEXO 14: RESULTADOS DE DIMENSIONES DE TABLETAS RECUBIERTAS  
DE PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg**

Nº DE ANALISIS: PT: \_\_\_\_\_

1. CONTROL FÍSICO-QUÍMICO (F.Q.)

PRUEBA: 20.11-20.20-20.12-20.14-20.13-20.15-20.16-20.13-20.15-20.19

PPR.04.A.017 Altura: 6.01-6.02-6.01-6.18-6.14-6.02-6.04-6.09-6.08-6.02

Diámetro: 20.02-20.12-20.18-20.13-20.11-20.10-20.12-20.11-20.14-20.12

PPR.04.A.018 Altura: 6.03-6.09-6.08-6.03-6.07-6.11-6.02-6.03-6.05-6.06

Diámetro: 20.12-20.18-20.14-20.16-20.11-20.13-20.12-20.16-20.10-20.11

PPR.04.A.019 Altura: 6.08-6.01-6.08-6.07-6.05-6.06-6.02-6.10-6.02-6.03

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

SOLIDOS: ☐ GRANULADO: ☐ NUCLEO: ☐ ENCAPSULADO: ☐ RECUBIERTA: ☒ CANTIDAD OBTENIDA (g): \_\_\_\_\_

Nº DE ENVASES: ☐ Nº DE BOLSAS: ☐ Nº DE ETIQUETAS: ☐ FIN DE LOTE: ☐

OBSERVACIONES: *Primer lote de Validación / 2º Período de Reembolso*

*Diámetro y altura de tableta* Final: PPR.04.A.017  
PPR.04.A.018  
PPR.04.A.019

RESULTADO DE ANALISIS: APROBADO ☒ F.Q. ☐ M.B. ☐ RECHAZADO ☐ F.Q. ☐ M.B. ☐

LEYENDA: F.Q.: FÍSICO-QUÍMICO P.T.: PRODUCTO TERMINADO  
M.B.: MICROBIOLÓGICO

RECEPCIONADO POR: *uf. ingento* C.F. ANALISTA: *uf. ingento* JEFE DE C.C.: *uf. ingento*

*18.12.12* *19.12.12* *19.12.12*

PRUEBA: 20.11-20.20-20.12-20.14-20.13-20.15-20.16-20.13-20.15-20.19

*2º Período: diámetro:*

PPR.04.A.014 = 20.34-20.30-20.27-20.33-20.20-20.25-20.18-20.19-20.21-20.16.

*altura: 6.09-6.10-6.02-6.04-6.08-6.10-6.08-6.09-6.10-6.02.*

PPR.04.A.015 = 20.20-20.24-20.22-20.23-20.24-20.23-20.24-20.18-20.20-20.24.

2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)

*altura: 6.08-6.07-6.06-6.09-6.08-6.10-6.09-6.10-6.10-6.04.*

PPR.04.A.016 = 20.18-20.22-20.17-20.24-20.19-20.20-20.25-20.16-20.11-20.25.

*altura: 6.10-6.07-6.10-6.09-6.08-6.11-6.10-6.09-6.04-6.04.*

*Alturas 04.10.12*

SOLIDOS: ☐ GRANULADO: ☐ NUCLEO: ☐ ENCAPSULADO: ☐ RECUBIERTA: ☒ CANTIDAD OBTENIDA (g): \_\_\_\_\_

Nº DE ENVASES: ☐ Nº DE BOLSAS: ☐ Nº DE ETIQUETAS: ☐ FIN DE LOTE: ☐

OBSERVACIONES: *Primer lote de Validación / 2º Período de Reembolso*

*Diámetro y altura de tableta* Final: PPR.04.A.014  
PPR.04.A.015  
PPR.04.A.016

RESULTADO DE ANALISIS: APROBADO ☒ F.Q. ☐ M.B. ☐ RECHAZADO ☐ F.Q. ☐ M.B. ☐

LEYENDA: F.Q.: FÍSICO-QUÍMICO P.T.: PRODUCTO TERMINADO  
M.B.: MICROBIOLÓGICO

RECEPCIONADO POR: *uf. ingento* C.F. ANALISTA: *uf. ingento* JEFE DE C.C.: *uf. ingento*

*18.12.12* *19.12.12* *19.12.12*

# ANEXO 14: RESULTADOS DE DIMENSIONES DE TABLETAS RECUBIERTAS DE PARACETAMOL 500 mg + DICLOFENACO SÓDICO 50 mg

1. CONTROL FÍSICO - QUÍMICO (F.Q.)	
Diámetro: 20.13 - 20.18 - 20.17 - 20.16 - 20.14 - 20.11 - 20.20 - 20.24 - 20.19 - 20.15 PPR.04.A.071 Altura: 6.09 - 6.11 - 6.08 - 6.12 - 6.13 - 6.03 - 6.06 - 6.04 - 6.06 - 6.11	
Diámetro: 20.13 - 20.12 - 20.15 - 20.13 - 20.17 - 20.14 - 20.14 - 20.11 - 20.09 - 20.12 PPR.04.A.072 Altura: 6.06 - 6.12 - 6.10 - 6.02 - 6.12 - 6.08 - 6.02 - 6.05 - 6.04 - 6.07	
Diámetro: 20.18 - 20.21 - 20.13 - 20.17 - 20.10 - 20.10 - 20.11 - 20.12 - 20.11 - 20.12 PPR.04.A.073 Altura: 6.09 - 6.05 - 6.07 - 6.06 - 6.14 - 6.09 - 6.05 - 6.05 - 6.01 - 6.08	
2. CONTROL MICROBIOLÓGICO (M.B.)	
SÓLIDOS: <input type="checkbox"/> GRANULADO: <input type="checkbox"/> NÚCLEO: <input type="checkbox"/> ENCAPSULADO: <input type="checkbox"/> RECUBIERTA: <input checked="" type="checkbox"/> CANTIDAD OBTENIDA (g): _____	
N° DE ENVASES: <input type="checkbox"/> N° DE BOLSAS: <input type="checkbox"/> N° DE ETIQUETAS: <input type="checkbox"/> FIN DE LOTE: <input type="checkbox"/>	
OBSERVACIONES: <i>Primer lote de validación / 1° Poniendo de Recubrimiento</i> <i>Diámetro y altura de tableta</i>	
Final: PPR.04.A.071 PPR.04.A.072 PPR.04.A.073	
RESULTADO DE ANÁLISIS: APROBADO <input checked="" type="checkbox"/> F.Q. <input type="checkbox"/> M.B. RECHAZADO <input type="checkbox"/> F.Q. <input type="checkbox"/> M.B.	
LETYENDA: F.Q. : FÍSICO QUÍMICO P.T.: PRODUCTO TERMINADO M.B. : MICROBIOLÓGICO	
RECEPCIONADO POR: <i>mp. superado</i> O.F. ANALISTA: <i>mp. superado</i> JEFE DE C.C. <i>mp. superado</i> <i>23, 09, 12</i> <i>29, 09, 12</i> <i>29, 09, 12</i>	